

GERHARD DOMACK — CARL HEGGLER †

**Chemotherapie
bakterieller Infektionen**

3 AUFLAGE

Beiträge zur Arzneimitteltherapie

herausgegeben von

Prof Dr Ludwig Lendle

Direktor der Pharmakologischen Institute der Universität Leipzig

und

Prof Dr Rudolf Schoen

Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Universität Göttingen

Band I



1 9 4 4

VERLAG VON SCHIRZEL IN LEIPZIG

Chemotherapie bakterieller Infektionen

von

Prof Dr Gerhard Domagk

Lehrstuhl für Bakteriologie, Kaiser-Wilhelm-Institut für
Krankheitsforschung in Berlin

und

Prof Dr Carl Hegler †

Lehrstuhl für Bakteriologie, Kaiser-Wilhelm-Institut für
Krankheitsforschung in Berlin

3., neubearbeitete und erweiterte Auflage
mit 11 Abbildungen im Text



1 9 4 4

VERLAG VON S. HIRZEL IN LEIPZIG

Alle Rechte vorbehalten
Copr 1941 — S. Hirzel Leipzig
Printed in Germany

156

Vorwort der Herausgeber

Die vor dem Kriege mit Unterstützung der Deutschen Arzneimittelkommission begründete Sammlung der „Beiträge zur Arzneimitteltherapie“ ist erst während der Kriegsjahre unter erschwerten Bedingungen langsam zur Entwicklung gekommen. Der Grundsatz der Gemeinschaftleistung von theoretischer Forschung und klinischer Erfahrungswissenschaft bei der Begründung der Arzneimitteltherapie hat sich bewährt und soll bei den im Druck oder in Vorbereitung befindlichen neuen Bänden beibehalten werden.

Der Wiederaufbau unserer Sammlung wurde durch den Verlag nach der unter Feindeinwirkung erfolgten Vernichtung aller Bestände in großzügiger Weise gefördert, so daß die früher erschienenen Bände bald wieder vorliegen werden. Insbesondere wird das Neuerscheinen des vorliegenden ersten Bandes in dritter, neubearbeiteter Auflage in der Kriegszeit begrüßt werden.

Die „Chemotherapie der bakteriellen Infektionen“ ist ein Arbeitsgebiet geworden, auf welchem große Erfolge nicht mehr zu bestreiten sind, wo aber auch bei der Fülle der veröffentlichten Arbeiten viel Unkritisches und allzu Optimistisches ausgesondert werden muß. Jeder Arzt wird es begrüßen, daß ihm hier von erfahrenen Fachkennern ein nahezu handbuchmäßiger Überblick über Grundlagen und Grenzen dieser Chemotherapie gegeben wird. Es besteht die Absicht, in einer späteren Auflage, wenn die fortschreitenden Erfahrungen eine noch weitere kritische Sichtung ermöglichen wird, die Ergebnisse noch schärfer auszuheben und damit auch dem Charakter unserer „Beiträge“ gemäß eine kurze, klare und kritisch ausgewogene Einführung und Berichtigung zu bringen, wie sie heute noch nicht abschließend möglich ist. Die Forschung ist nicht nur auf dem Gebiet der Sulfonamide noch in vollem Fluß, sondern erstreckt sich auch auf andere Mittel von ähnlichem Wirkungsmechanismus. Erwähnt sei nur das Penicillin, über welches bereits in der „anglo-amerikanischen Literatur zahlreiche Ergebnisberichte vorliegen, wozu von unserer Seite jetzt noch nicht Stellung genommen werden kann.

Wir hoffen, daß die 3 Auflage des Domagk Hegler wie die vorhergehenden Auflagen die Kenntnis der Sulfonamidwirkungen und ihre nutzbringende Anwendung fordern wird. Es ist uns eine traurige Dankespflicht Abschied zu nehmen von Herrn Prof. Dr. C. Hegler, dessen letzte Sorge der Fertigstellung dieses Manuskriptes kurz vor seinem Tode gegolten hat.

Juni 1944

L. Lendle
Leipzig

R. Schoen
Göttingen

Vorwort der Verfasser

Die chemotherapeutische Wirkung der Sulfonamid und ihrer Derivate wurde 1932 an Sulfonamidhaltigen Azoverbindungen entdeckt. Damit wurde zum erstenmal die Möglichkeit einer chemotherapeutischen Beeinflussung bakterieller Infektionen eindeutig sowohl experimentell als abschließend später auch klinisch festgestellt und die Chemotherapie vieler bakterieller Infektionen eingeleitet, die noch von Ehrlich, Behring u. a. für unmöglich gehalten worden war. Es gelang mit diesen neuen Heilmitteln zunächst die Bekämpfung schwerer Streptokokkeninfektionen z. B. der Wundrose, zahlreicher anderer Wundinfektionen wie Phlegmonen, komplizierter, infizierter Knochenbrüche, Mittelohrentzündungen, Anginen usw. Bei der Behandlung des Kindbettfiebers gelang eine wesentliche Herabsetzung der Mortalität, ebenso bei der Streptokokkenmeningitis, die früher fast ausnahmslos tödlich verlief. Nach Mitteilungen einiger Autoren sank durch die Sulfonamidbehandlung die Sterblichkeit bei der Streptokokkenmeningitis von über 90% auf ca. 20%. Durch weitere systematische experimentelle Forschungen gelang es schließlich auch eine Wirkung ähnlicher Verbindungen gegenüber anderen Bakterien z. B. gegenüber Staphylokokken, Gonokokken, Meningokokken nachzuweisen, so daß auch bei den durch diese Bakterienarten bedingten Erkrankungen dem Arzt neue Hilfsmittel von großer praktischer Bedeutung in die Hand gegeben werden konnten. Außerdem wurde in neuerer Zeit auch gegenüber Pneumokokkeninfektionen eine Reihe wirksamer Substanzen gefunden, es wurde damit bei der kruppösen Pneumonie eine erhebliche Herabsetzung der Mortalität erreicht. Es sind noch gegenüber anderen bakteriellen Infektionen z. B. den Coliinfektionen des Harntraktes, der Banginfektion, dem Maltafieber, beachtliche Erfolge erzielt worden, zum Teil müssen diese Ergebnisse aber durch weitere Erfahrungen in der Praxis erst noch erhärtet werden. Aussicht auf praktische Erfolge versprechen auch neuerdings gegenüber experimentellen Anaerobierinfektionen als gut wirksam befundene Sulfonamidverbindungen. Auch Virusinfektionen sind der

Therapie mit diesen neuen Substanzen bereits zugänglich geworden, so z B das experimentell erzeugte sowie das beim Menschen auftretende Lymphogranuloma inguinale. In der Humanmedizin konnten außerdem gegenüber Pocken bemerkenswerte Erfolge erzielt werden. In Veterinärmedizin gelang es, bei dem durch die *Rickettsia ruminantium* bedingten Herzwasserfieber die Sterblichkeit durch die Sulfonamidbehandlung auf ein Minimum zu senken. Es ist zu hoffen, daß in Zukunft der auch hier bewährten Gemeinschaftsarbeit auf medizinischem und chemischem Gebiet noch weitere Erfolge beschieden werden bei Infektionen, die wir heute noch gar nicht oder nur unvollkommen beherrschen. Entscheidend wird der Aufbau und weitere Ausbau dieser neuen Therapie von erfahrenen Klinikern gefördert werden, wenn sie für die bereits geschaffenen und schon bewährten Heilmittel immer mehr die beste Anwendung herausarbeiten und bei Auffindung neuer wirksamer Substanzen dem experimentell Forschenden durch ein objektives klares Urteil in seinen Bestrebungen weiterhelfen. Experimentelle Forschungsergebnisse, die am Krankenbett kritisch ausgewertet wurden, waren die bisherigen Voraussetzungen für den Aufbau der neuen Therapie und werden es auch in Zukunft bleiben.

Juni 1940

G Domagk
Wuppertal Elberfeld

C Hegler
Hamburg

Vorwort zur 3. Auflage

Die nunmehr vorliegende 3. Auflage bringt im experimentellen Teil Mitteilungen über den weiteren erfolgreichen Ausbau der Chemotherapie der Streptokokken-Infektionen. In dem Kapitel der Antrax-Infektionen werden vor allem Versuche hervorgehoben, die über die besten Methoden der lokalen Anwendung der Sulfonamide bei Wundinfektionen Auskunft geben von denen zu erwarten ist, daß sie für die praktische Anwendung der Sulfonamide in der Kriegschirurgie von großem Wert sein werden. In den klinischen Kapiteln sind fast überall Fortschritte der Sulfonamidtherapie zu verzeichnen, nicht nur durch Anwendung neuer Sulfonamidverbindungen, sondern im wesentlichen durch verbesserte Anwendungsvorschriften infolge weiterer Erfahrungen, im besonderen sind dies Erfahrungen in der Therapie der Bazillenruhr. Eine zunehmend große Bedeutung haben die Sulfonamide in der Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde sowie in der Augenheilkunde und Dermatologie gewonnen. Dehalb sind diese Anwendungsgebiete nunmehr in getrennten Kapiteln behandelt worden. In der Behandlung der Wundinfektionen nimmt die Sulfonamidtherapie noch nicht den ihr wahrscheinlich einmal zukommenden Platz ein, weil die Erfolge — vermutlich infolge oft sehr verschiedenartiger Anwendung — noch nicht einheitlich beurteilt werden. Zum Teil mag dies auch darin begründet liegen, daß die im Experiment als optimal erarbeiteten Anwendungsmethoden in der Praxis aus äußeren Gründen nicht immer durchgeführt werden konnten. Dort, wo die Annäherung an das Experiment — vor allem die frühzeitige Anwendung 3 Stunden nach der Verletzung — einigermaßen eingehalten werden konnte, sind die Erfolge dem Experiment nahezu entsprechend geworden. Ein viel geäußelter Wunsch der Leser ist durch die Hinzufügung eines Registers erfüllt worden.

Die 3. Auflage erscheint unter erschwerten Bedingungen. Die schon im Satz vorliegende Arbeit wurde vernichtet. Durch Verzicht auf die meisten Abbildungen ist es möglich, das Erscheinen der neuen Auflage trotzdem mit geringerer Verzögerung durchzuführen, dank der

Initiative des Verlags und der Bereitschaft der Dieterichschen Univ. Druckerei Göttingen zur Übernahme des Druckes. Diese Schwierigkeiten ließen sich überwinden, nur ein Verlust bleibt unersetzlich.

Am 14. November 1943 verstarb Herr Professor Hegler, noch auf dem Sterbebett, bis wenige Stunden vor seinem Tod seinem Sohn die letzten Ergänzungen zu dieser Neuauflage diktierend und mehr denn je von dem Wert der neuen Therapie überzeugt, die dem Arzt zum Kampf gegen die Infektionen in die Hand gegeben ist. Wenige Wochen vor seinem Tode gab Hegler seiner Überzeugung auf dem Internistenkongreß in Wien dahingehend Ausdruck: „Nach 5-jähriger Verwendung der neueren Sulfonamidverbindungen läßt sich bei aller kritischen Einstellung jetzt mit Bestimmtheit sagen, daß wir in diesen Mitteln ganz außerordentlich wirksame Substanzen besitzen. Für den, der sich genau 40 Jahre lang mit Infektionskrankheiten besonders liebevoll beschäftigt hat, ist es ein beglückendes Gefühl, diese Entwicklung noch erlebt und z. T. gefordert zu haben.“

Mit Hegler ging einer derjenigen deutschen Ärzte dahin, die entscheidend den Aufbau der Sulfonamidtherapie in der Inneren Medizin beeinflusst haben. Sein Name wird für immer mit dieser Entwicklungsepoche der neueren Medizin verknüpft bleiben.

Domagk

Inhalt

I Chemotherapie der bakteriellen Infektionen

Von Prof. Dr. Carl Hegler

I	Über die chemische Entwicklung der Chemotherapie der bakteriellen Infektionen	1
II	Die Chemotherapie experimentellen Virgihäufigkeiten	1
III	Die Chemotherapie experimentellen Staphylokokkeninfektionen	2
IV	Die Chemotherapie experimentellen Anaerobierinfektionen	2
V	Die Chemotherapie experimentellen Gonokokkeninfektionen	2
VI	Die Chemotherapie experimentellen Verlangkokkeninfektionen	2
VII	Die Chemotherapie experimentellen Pneumokokkeninfektionen	2
VIII	Wirkungsweise der Sulfonamide und ihrer Derivate bei bakteriellen Infektionen	20
IX	Nachwirkungen der Infektionen im Harn Blut usw. Ausscheidung aus dem Körper	125
X	Toxikologie	127
XI	Chemotherapie weiterer bakterieller Infektionen und Virusinfektionen	129
Anhang	Hilfsmittel in der bakteriellen Infektionsmedizin	202

Chemotherapie bakterieller Infektionen / Klinische Erfahrungen

Von Prof. Dr. Carl Hegler

I	Einleitung	222
II	Infektionen durch Streptokokken	222
	A Erysipel	222
	B Andere Streptokokkenkrankheiten	240
III	Infektionen durch Staphylokokken	251
IV	Wundinfektionen einschließend der Anaerobierinfektionen	262
V	Infektionen durch Gonokokken	262
VI	Infektionen durch Meningokokken	265
VII	Infektionen durch Pneumokokken	312
	A Lokale Pneumonie	312
	B Bronchopneumonie	312

	O Pneumokokken Meningitis	S. 349
	D Pneumokokkensepsis	353
VIII	Infektion der Harnwege	355
IX	Infektion der Gallenwege	361
X	Infektion durch Bact. Bang und melitense	364
XI	Lakterienruhr	367
XII	Infektion durch Typhus und Paratyphusbazillen	370
XIII	Ulcus molle und Lymphogranuloma inguinale	373
XIV	Die Sulfonamide in der Dermatologie	376
XV	Die Sulfonamide in der Augenheilkunde	381
XVI	Die Sulfonamide in der Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde	384
XVII	Alle übrigen Infektionen	392
XVIII	Wirkungsweise und Nebenerscheinungen	407
	Sachverzeichnis zum experimentellen Teil S. 1—221 und zur Veterinärmedizin	427
	Sachverzeichnis zum klinischen Teil S. 222—426	435

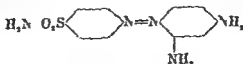
experimentellen Streptokokkeninfektion bei Mäusen und Kaninchen aufzufinden, und zwar in einem Ausmaße, wie sie bis dahin voll kommen unbekannt gewesen war

Die im Frühjahr 1935 von mir veröffentlichten experimentellen Ergebnisse über die neuen Möglichkeiten einer Chemotherapie der bakteriellen Infektionen fanden sowohl in Deutschland als auch in allen übrigen Kulturländern einen großen Widerhall. Als einer der ersten nahm Levaditi am Pasteur Institut in Paris eingehende Nachprüfungen der von uns erzielten experimentellen Ergebnisse an 12 verschiedenen Streptokokkenstämmen vor und bestätigte schon Ende 1935 unsere Befunde und brachte weitere wichtige Ergänzungen. In Deutschland erschienen experimentelle Nachprüfungen aus den Hygienischen Instituten der Universitäten Marburg, Münster und Königsberg. Im Laufe des Jahres 1936 wurden auch von englischen Autoren Nachprüfungen unserer eigenen und der inzwischen von französischen Forschern erschienenen Arbeiten vorgenommen. Diesen Veröffentlichungen folgten seit 1936 und 1937 auch zahlreiche amerikanische Arbeiten auf diesem Gebiet. Daß man diesen neuen Arzneimitteln, die eine chemotherapeutische Wirkung gegenüber bakteriellen Infektionen für sich beanspruchten, in der Praxis zunächst mit der größten Skepsis entgegentrat, ist verständlich, denn zu oft waren die Hoffnungen der Ärzte auf ein solches Mittel enttäuscht worden.

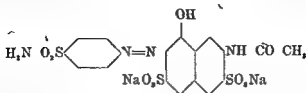
Heute hat sich die Chemotherapie der bakteriellen Infektionen in fast allen Ländern der Welt Anerkennung verschafft. Wie groß das Interesse für das p-Aminophenylsulfonamid und seine Derivate ist, er gibt sich aus der Fülle des Schrifttums, das einen bisher in so kurzer Zeit noch von keinem Arzneimittel erreichten Umfang aufweist (Mercks Jahresberichte 1938).

Sulfonamidhaltige Azofarbstoffe waren vor mehr als 20 Jahren für textilfärbende Zwecke von H. B. H. H. und Mitarbeitern hergestellt worden, ohne daß jemand ihren therapeutischen Wert auch nur ahnte. In unserer Gemeinschaftsarbeit gingen Klarer und Mietzsch mit bewußter Zielsetzung auf das chemotherapeutische Ziel los, als sie ihre Verbindungen herstellten. Neben basischen und sauren Azofarbstoffen mit Sulfonamidgruppen erwiesen sich auch Aminosulfonamidverbindungen aus anderen chemischen Reihen Sulfonverbindungen und ähnliche als wirksam.

Prontosil rubrum ist das 4-Sulfonamid-2'-4-Diaminoazobenzol



Prontosil soluble ist das Dinatriumsalz der 4 Sulfonamido phenyl azo 7 acetylamino 1 oxynaphthalin 3,6-disulfosäure

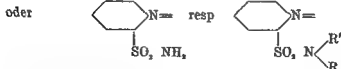


Prontosil rubrum ist ein basischer Farbstoff, Prontosil soluble ein saurer Azofarbstoff. Mit diesen Verbindungen wurden die ersten un- zweideutigen Erfolge bei den experimentellen Streptokokkeninfek- tionen gesehen.

Sowohl bei den Azoverbindungen als auch schon bei dem Aus- gangspräparat dieser Substanzen, dem Prontalbin, und seinen Ver- wandten hatte sich sehr bald eine Reihe von Gesetzmäßigkeiten her- ausgestellt, z. B. waren die Verbindungen, in denen die Sulfonamid- gruppe in Parastellung zur Azogruppe stand oder zur NH-Gruppe, wie im Prontalbin¹⁾ selbst,



wirksam, aber schon eine Verschiebung der Azogruppe resp. NH₂-Gruppe sowie andere chemische Veränderungen am Molekül hatten eine starke Abnahme der chemotherapeutischen Wirkung oder gar ihr Verschwinden zur Folge, so z. B. in den Verbindungen



die unwirksam sind im Gegensatz zu den Verbindungen vom Typ

¹⁾ Identisch mit Prontosil album. Prontalbin = p-Aminophenylsulfonamid. p-Aminophenylsulfamide, Sulphanilamide, Sulfanilamide. Im weiteren als PA abgekürzt. Die Abkürzung SA gilt für Sulfonamide allgemein. SP = Sulfapyridin, STh = Sulfathiazol.



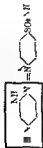
Die weitaus meisten Verbindungen, die bisher geprüft wurden, sind von Mietzsch und Klarer synthetisiert worden, die auch als erste die genannten Gesetzmäßigkeiten erkannten, auf denen die Wirkung aller mehr oder weniger bedeutenden Variationen der bis heute synthetisierten Sulfonamidverbindungen und verwandten Typen beruht. In der Sulfonamidgruppe war eine teilweise oder vollige Substitution der Wasserstoffe möglich. Diese Beobachtungen führten Mietzsch und Klarer zur Synthese von weiteren Sulfonamidderivaten aus der Benzol-, Naphthalin-, Chinolin-, Akridinreihe, zu Sulfonamidverbindungen des Diphenyläthers, des Diphenylamins, der Azomethinverbindungen u. a. m. Darüber hinaus zeigte sich, daß auch Verbindungen mit anderen Oxydationsstufen des Schwefels antibakterielle Wirkungen besaßen, an Stelle der Azo-, NH-, Azetylaminogruppe konnten auch die Nitrogruppe sowie andere stickstoffhaltige Gruppen stehen. Weitere Variationen wurden versucht durch Substitutionen an der Aminogruppe, der Amidogruppe und am Kern.

Von den unzähligen Sulfonamiden, die nach der Bekanntgabe unserer grundlegenden Ergebnisse nunmehr in vielen Laboratorien der ganzen Welt synthetisiert wurden, haben außer den Prontosil und Ulironverbindungen, dem Marfanil u. a. besonders das Albucid, ein in der Sulfonamidgruppe azetyliertes Prontalbin, und diejenigen Produkte eine praktische Bedeutung erlangt, die in der Sulfonamidgruppe heterozyklische Reste, wie den Pyridin-, Thiazol-, Thiodiazol- und Pyrimidinring enthalten und die unter der Bezeichnung Sulfapyridin (Eubasinum), Sulfathiazol (Cibazol, Eleudron), Sulfamethylthiazol (Ultra-septyl), Sulfathiodiazole (Globucid) und Sulfapyrimidin (Sulfadiazin, Pyrimal, Debenal) bekannt sind. Northey zählt etwa 1800 Verbindungen auf. Nach den Mitteilungen von Klarer und Mietzsch sind bereits über 3000 sulfonamidhaltige Verbindungen synthetisiert worden. Von dem p-Aminophenylsulfonamid lassen sich alle anderen Sulfonamide gesetzmäßig ableiten, indem man Substitutionen entweder an der Aminogruppe oder an der Sulfonamidgruppe oder an diesen beiden Gruppen vornimmt. In der Aminogruppe substituierte Verbindungen sind beispielsweise das Prontosil solubile. Zu den in der Sulfonamidgruppe substituierten Verbindungen gehören die Ulironverbindungen, das Sulfapyridin, das Sulfathiazol, die Sulfathiodiazole und das Sulfapyrimidin. Alle diese auf den ersten Blick recht verschiedenartig erscheinenden Substanzen sind außerordentlich nahe untereinander verwandt, indem bei ihnen ein Wasserstoff der Sulfonamidgruppe substituiert ist.

Die klinisch gebräuchlichsten Sulfonamidverbindungen

Protonil r b um

4-Cl m d w 4 d m n o z t e o l



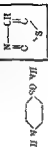
Ulf r

4-(4-Aminophenyl)-5-methoxy-1,3,4-thiadiazole



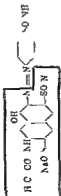
Sulfathiazol

1-Amino-2-thiazolyl-4-methyl-5-isothiazole



Protonil r b l

4-(4-Aminophenyl)-5-methoxy-1,3,4-thiadiazole



P o t b l a

p-Aminophenylthiazolidine



Ne Ul

4-(4-Aminophenyl)-5-methoxy-1,3,4-thiadiazole



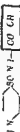
Ulf r

4-(4-Aminophenyl)-5-methoxy-1,3,4-thiadiazole



Alb acid

4-Aminophenylthiazolidine



Sulfathiazol

1-Amino-2-thiazolyl-4-methyl-5-isothiazole



T batin

4-(4-Aminophenyl)-5-methoxy-1,3,4-thiadiazole



Alb acid

4-Aminophenylthiazolidine



Sulfathiazol

1-Amino-2-thiazolyl-4-methyl-5-isothiazole



M r f a n i l

4-(4-Aminophenyl)-5-methoxy-1,3,4-thiadiazole



4-(4-Aminophenyl)-5-methoxy-1,3,4-thiadiazole

Bei den therapeutisch wertvollen Sulfonen, wie z. B. dem Tibatin, ist zwischen die SO-Gruppe und den Stickstoff der Sulfonamidgruppe noch ein Benzolkern gerückt. Die ursprüngliche Annahme, daß die Aminogruppe oder eine andere stickstoffhaltige Gruppe direkt am Benzolkern gebunden sein müsse, ist zuerst durch das Marfanil und seine zahlreichen therapeutisch wertvollen Derivate widerlegt worden, hier ist die NH₂-Gruppe mit Hilfe eines aliphatischen Restes an den Benzolkern gebunden.

Die Tabelle auf S. II zeigt in übersichtlicher Weise die durch Substitution von Wasserstoffatomen ersetzten Gruppen durch Umrandung herausgehoben.

Literatur

- Aiazzi Mancini: J. Sulfamidici Firenze Vallecchi Editore 1940
 Bickel: La Sulfanilamide et ses Dérivés en thérapeutique Lausanne Payot 1940
 Domagk: Dtsch. med. Wschr. 1935 Nr. 7 250
 Fournneau: Ann. Inst. Pasteur 61 799 (1938)
 van Hamme: J. Pharm. belg. 1939 Nr. 32/33/34 Jahrg. 31
 Heubner: Klin. Wschr. 1940 265 und 289
 Hörlein: Royal Soc. London 3 X. 1936
 Levaditi: Pre. se. méd. 2^e VII 1935 Nr. 103 2097
 — Le passé, le présent et l'avenir de la chimiothérapie des maladies microbiennes et, en particulier, celle de la gonococcie. Extrait des Bulletins et Mémoires de la Société de Médecine de Paris No. 3 Séance du 11 Février 1938 Imp. Jean Jaurès Paris *
 Long: J. amer. med. Assoc. 1941 2399
 Long und Bliss: Clinical use of Sulfanilamide New York Macmillan 1939
 Marshall: Bacterial Chemotherapy Physiologic Rev. 19 240 (1939)
 Mietzsch: Ber. dtsch. chem. Ges. 71 A Teil 15 (1938)
 Northey: Chem. Reviews 27 85 (1940)
 Roblin: J. amer. chem. Soc. 62 2002 (1940)
 Schloßberger: Zbl. Bakter. Orig. Microbiolog. Ges. Wien 141 196 (1939)
 Vonkennel und Kimmig: Z. klin. Med. 138 695 (1941) Weichardts Ergeb. Hyg. 24 396 (1941) Klin. Wo. 1941 3
 Wolff und Julius: Brux. med. 1938 Nr. 47 1506

II Die Chemotherapie der experimentellen Streptokokkeninfektionen

Über die an der streptokokkeninfizierten Maus unter günstigen Bedingungen zu erzielenden Ergebnisse unterrichtet der folgende Versuch

Streptokokkenversuch vom 20 XII 1931

Mäuse infiziert mit 1 1000 verdünnter Eibouillonkultur 0,3 ccm u p behandelt
1½ Stunde nach der Infektion mit Protosil rubrum

Nr	G wicht g	Präparat	Dosis ccm	Art der Behdlg	21 XII	22 XII	23 XII	24 XII	25 XII	26 XII	27 XII	28 XII
201	14	Anfangs kontrollen			m	kr	kr	+				
202	14				m	+						
203	14				m	+						
204	17				m	+						
205	19				m	+						
206	14				m	m	+					
208	18	Protosil rubrum 0.01 %	0.2	per os	m	m	m	m	m	m	m	m
304	19		0.2		m	m	m	m	m	m	m	m
305	18		1.0		m	m	m	m	m	m	m	m
306	14		1.0		m	m	m	m	m	m	m	m
307	16	0.1 %	0.2		m	m	m	m	m	m	m	m
308	15		0.2		m	m	m	m	m	m	m	m
309	17		1.0		m	m	m	m	m	m	m	m
310	17		1.0		m	m	m	m	m	m	m	m
311	14	1.0 %	0.2		m	m	m	m	m	m	m	m
312	17		0.2		m	m	m	m	m	m	m	m
318	15		1.0		m	m	m	m	m	m	m	m
314	14		1.0		m	m	m	m	m	m	m	m
315	18	Endkontrollen			m	kr	+					
316	16				m	+						
317	15				m	+						
318	14				m	+						
319	15				m	+						
320	14				m	+						
321	15				m	+						
322	17				m	+						

m = munter kr = krank + = tot

In diesem Versuch zeigte also noch $\frac{1}{500}$ der größten Dosis, die hier per os verabreicht wurde eine überzeugende Heilwirkung, das ist etwa $\frac{1}{2000}$ der vertragenen Dosis

Solche Ergebnisse waren nicht die Regel, sondern, worauf ich schon in früheren Mitteilungen hinwies nur dann zu erzielen, wenn die Infektion einmal nicht so akut verheft wie üblich. In den zahlreichen von uns durchgeführten Versuchen mit hämolysierenden Streptokokkenstämmen erzielten wir in der Regel eine Wirkung mit $\frac{1}{10}$ — $\frac{1}{50}$ der vertragenen Dosis. Eine endgültige Heilung trat meist nur dann ein wenn die Tiere noch während 3—5 Tagen nach der Infektion weiterbehandelt wurden. Die besten therapeutischen Ergebnisse wurden experimentell erzielt, wenn man die Dosen in den ersten Tagen nach der Infektion in 6—8 Stunden Abstand wiederholte. Bei

Untersuchung der Bauchfellabstriche ergab sich, daß bisweilen schon 6—8 Stunden nach einer schweren Infektion das Bauchhohlenexsudat nichtbehandelter Tiere massenhaft Streptokokken enthielt, hingegen die Entzündungsflüssigkeit bei einmal nach der Infektion per os oder subkutan behandelten Tieren keine oder nur ganz vereinzelte Keime. Oftmals machten die behandelten Tiere dann schon einen scheinbar geheilten Eindruck, verzichtete man aber vorzeitig auf eine Weiterbehandlung, so traten bisweilen später erneut massenhaft Keime im Exsudat auf, und man mußte die Behandlung wieder von vorne beginnen, ohne die schon einmal erreichte Chance ausgenutzt zu haben. Die geschilderten Ergebnisse erzielten wir mit zahlreichen Streptokokkenstämmen, die aus dem Blut von Sepsispatienten, aus Erysipelen, schweren Anginen, Pleuraexsudaten, Lumbalpunktaten usw. gezüchtet waren.

Es durfte für jeden experimentell Erfahrenen selbstverständlich sein, daß die Ergebnisse bei den verschiedenen Streptokokkenstämmen von Versuch zu Versuch schwanken und die zu erzielenden Erfolge von vielen Faktoren abhängig sind, besonders von der schwankenden Virulenz der Stämme. Im Prinzip aber waren bei richtiger Versuchsanordnung immer wieder überzeugende Beweise einer Wirkung festzustellen. Die mit *Prontosil rubrum* durch intramuskuläre oder subkutane Darreichung zu erzielenden Ergebnisse litten in der Praxis darunter, daß es nicht möglich war, in besonders dringlichen Fällen diese Verbindung auch in genügender Menge intravenös, subkutan oder intramuskular zuzuführen, da die Substanz höchstens zu 0,5% in Wasser löslich ist. Dieser Mangel wurde durch *Prontosil solubile* überwunden, mit dem es möglich wurde, sogar bei der Maus durch intravenöse Zufuhr Erfolge zu erhalten, die durch intravenöse Injektion von *Prontosil rubrum* nie erreichbar waren. Meist genügte eine einmalige intravenöse Injektion von 1 ccm einer 2,5%igen oder 4%igen *Prontosil solubile* Lösung schon, um zu erzielen, daß alle so behandelten Mäuse die nichtbehandelten Kontrolltiere überlebten, ja manchmal wurden die Tiere bereits durch eine einmalige Injektion geheilt wie der nebenstehende Versuch zeigt.

In den Versuchen von Levaditi schwankte der Prozentsatz der vollkommenen Heilungen zwischen 16 und 75%, zum Teil war die Wirkung noch nachweisbar, wenn trotz der massiven experimentellen Infektion erst 16 Stunden nach der Infektion zum erstenmal behandelt wurde.

Auch bei Kaninchen mit schweren akuten Streptokokkeninfektionen erwiesen sich die genannten Verbindungen als wirksam.

Behandlungsversuch von Mäusen mit Streptokokkensepsis durch intravenöse Injektion von Prontosil solubile

					1 Tag	2 Tag	3 Tag	4 Tag	5 Tag	6 Tag
					g	Tag	Tag	Tag	Tag	Tag
						ch	de	I	fekt	n
Anfangskontrollen infiziert aber nicht behandelt										
Maus Nr	1					+				
	2					+				
"	3					+				
"	4					+				
"	5					+				
"	6					+				
Behandelte Tiere Einmalige Behandlung etwa - Stunden nach der Infektion										
Maus Nr	7	4%	Pront sol	01 ccm	1 v	lebt	+			
"	8	4%	"	01	1 v	lebt	+			
"	9	4%	"	02	1 v	lebt	+			
"	10	4%	"	02	1 v	lebt	lebt	lebt	lebt	+
"	11	4%	"	03	1 v	lebt	lebt	lebt	lebt	+
"	12	4%	"	03	1 v	lebt	lebt	lebt	+	
"	13	4%	"	05	1 v	lebt	lebt	lebt	lebt	lebt
"	14	4%	"	05	1 v	lebt	lebt	lebt	lebt	lebt
"	15	4%	"	08	1 v	lebt	lebt	lebt	lebt	lebt
"	16	4%	"	08	1 v	lebt	lebt	lebt	lebt	lebt
"	17	4%	"	10	1 v	lebt	lebt	lebt	lebt	lebt
"	18	4%	"	10	1 v	lebt	lebt	lebt	+	
Endkontrollen										
Maus Nr	19					+				
	20					+				
	21					+				
	22					+				
	23					+				
	24					+				

In dem folgenden Versuch infizierten wir beispielsweise Kaninchen intramuskulär mit Streptokokken die 1 Behandlung erfolgte 24 Stunden nach der Infektion die 2 und 3 Behandlung an den folgenden Tagen

Kontrollkaninchen infiziert, aber nicht behandelt

Gewicht je Tier 1300—1400 g Nr 1 + am 4 Tag nach der Infektion

2+ 6
3+ 5
4+ 5

Alle intramuskulär infizierten aber nichtbehandelten Kaninchen starben also zwischen dem 4 und 6 Tag nach der Infektion

Die behandelten Tiere boten vergleichsweise am 10 Tag nach der Infektion folgenden Befund

1 Gruppe Prontosil rubrum per os

Kaninchen	Nr 5	100 mg/kg Körpergewicht	+ am 7 Tag n d Infektion
Gewicht je	6	100	munter
Tier 1300	" 7	200	munter
bis 1400 g	8	200	etwas Schwellung am infizierten Bein sonst munter

II Gruppe Prontosil soluble intravenös

Kaninchen	Nr 9	50 mg/kg Körpergewicht	+ am 7 Tag = d Infektion
Gewicht je Tier 1300 bis 1400 g	10	50 "	kleine Schwellung am infizierten Bein sonst munter
	11	100 "	munter
	12	100 "	munter

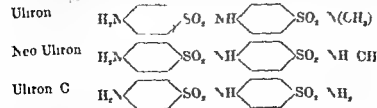
III Gruppe Prontosil soluble intramuskulär am nichtinfizierten Bein

Kaninchen	Nr 13	50 mg/kg Körpergewicht	} kein lokaler Befund an der Injektionsstelle alle Tiere munter
Gewicht je Tier 1300 bis 1400 g	14	50 "	
	15	100 "	
	16	100 "	

In einem anderen Versuch, in dem alle nichtbehandelten Versuchskaninchen bis zum 5 Tag der Infektion erlegen waren, wurden die überlebenden Tiere 10 Monate nach der Infektion histologisch untersucht, um festzustellen, welche histologischen Veränderungen am Ort der intramuskulären Infektion sowie an den inneren Organen nachweisbar waren. Die Tiere waren je einmal am 1, 2, 3 und 10 Tage nach der Infektion behandelt worden. Es überlebten von 2 per os mit Prontosil rubrum 50 mg/kg behandelten Tieren 1, von den 3 mit 100 mg/kg per os behandelten beide. Die 4 mit 100 mg/kg Prontosil soluble intravenös und intramuskulär behandelten Kaninchen überstanden alle die Infektion, von den 4 mit 50 mg/kg intravenös und intramuskulär behandelten 2 Tiere. An den inneren Organen dieser Tiere wurden keine besonderen histologischen Veränderungen festgestellt. Lokal in den Infektionsstellen wurden kleine Narben gefunden, bei 2 Kaninchen eine kleine, sterile, von Narbengewebe eingeschlossene Nekrose.

Auch bei Kaninchen mit chronischen durch Streptokokken bedingten Gelenkeiterungen führte Prontosil rubrum per os oder Prontosil soluble intravenös oder intramuskulär zu einer Rückbildung der Gelenkinfektion und zu einer Zunahme des Körpergewichtes und Besserung des Allgemeinbefindens der Tiere.

Ähnlich wie Prontosil rubrum per os wirkten die Disulfonamidverbindungen



Diese Verbindungen kommen im wesentlichen nur für eine orale Darreichung in Frage, da sie in Wasser relativ schwer löslich sind,

noch relativ gut löslich ist das Ultron C. Die gut löslichen Natriumsalze dieser Verbindungen zeigten bei oraler Darreichung keine verbesserte Wirkung, für Injektionen sind die ziemlich stark alkalischen Lösungen dieser Substanzen nicht reizlos genug und dem ausgezeichnet verträglichen Prontosol solubile in der Verträglichkeit unterlegen.

Die Wirkung des Ultron C an streptokokkeninfizierten Kaninchen sei durch folgenden Versuch aufgezeigt.

Gleich große Kaninchen erhielten intravenös 0,5 ccm einer 48-stündigen Kultur hämolytischer Streptokokken.

Von insgesamt 8 nichtbehandelten Kontrolltieren

starben	2	3 Tage nach der Infektion
"	3	3 " "
"	1	4 " "
"	2	5 " "

Die mit Ultron C in wässriger 0,1%iger Suspension subkutan und per os behandelten Tiere ergaben folgendes Bild nachdem die Tiere an 5 auf die Infektion folgenden Tagen je einmal behandelt worden waren.

25 mg pro kg subkutan	+ 6 Tage nach der Infektion
50 mg	} bleiben am Leben
100 mg	
200 mg " "	+ 11 Tage nach der Infektion
20 mg " per os	+ 5 Tage nach der Infektion
50 mg	+ 10 Tage nach der Infektion
100 mg	} bleiben am Leben
200 mg " "	

Von den mit Prontosol in gleicher Dosierung behandelten Tieren lebten einige länger als die Kontrollen, aber eine endgültige Heilung wurde im Gegensatz zu den Ultron C-Tieren nicht beobachtet.

In einem anderen Versuch waren 6 nichtbehandelte Kontrollkaninchen bis zum 5. Tag der Infektion erlegen. Die subkutan und per os mit 100 mg resp. 200 mg Ultron C 3 mal behandelten Tiere (Behandlung 2, 4 und 24 Stunden nach der Infektion) blieben am Leben und wurden bis zum 10. Tag nach der Infektion beobachtet, ohne irgendwelche Krankheitserscheinungen zu zeigen.

Vaccira prüfte bei streptokokkeninfizierten Kaninchen die Wirkung des p-Aminophenylsulfonamid (= Prontosol) seine Formaldehyd-Na-bisulfatverbindung sein Glucosid Disulfamid (= Ultron C) dessen Formaldehyd-Na-bisulfatverbindung Dimethyldisulfamid (= Ultron) Glycinsulfamid. Nach Verabreichung aller dieser Verbindungen verschwanden die Streptokokken aus dem Blut der infizierten Tiere. Die Tiere überstanden die Infektion sowohl bei prophylaktischen Gaben als auch wenn die Behandlung gleichzeitig mit der Infektion oder auch einige Stunden später erfolgte. Doch war die Wirkung umso besser je früher die Behandlung einsetzte je länger sie dauerte und je größer die Dosen waren. Bei Dosen von 0,25 g/kg wurden reproduzierbare Ergebnisse erhalten wenn die Behandlung 4 Tage fortgesetzt wurde und gleich nach der Infektion begann.

Erwähnenswert ist, daß das Ultron C und andere Sulfonamide auch zur lokalen Behandlung streptokokkeninfizierter Wunden brauchbar sind. Skarifiziert man die Haut von Kaninchenohren und bringt auf

diese Stelle 1 Ö-e einer Kultur von virulenten hämolytischen Streptokokken, so entwickelt sich je nach der Menge und Virulenz der verwendeten Keime eine Entzündung bis zum Bild einer fortschreitenden Phlegmone oder sogar einer tödlich verlaufenden allgemeinen Sepsis, die ausbleibt, wenn man nach der Infektion auf die Skarifikationsstelle 0,5 g Uliron C aufstreut. Während z. B. in einem Versuch 2 auf diese Weise infizierte Kaninchen eine fortschreitende Phlegmone zeigten und an der Infektion zugrunde gingen, traten bei den Tieren, denen Uliron C aufgestreut war überhaupt keine stärkeren lokalen Entzündungserscheinungen auf, die so behandelten Tiere blieben vollkommen gesund. Mäuse mit Rückenmuskelwunden, die mit hämolytischen Streptokokken infiziert worden waren, erlagen sämtlich der Infektion, während 1 Stunde nach der Infektion aufgestreute Sulfoamidpuder den größten Teil der infizierten Tiere vor dem Tode bewahrten.

	Anzahl d. Tiere	Für leben 48 Std. n. d. I.	Es leben 8 Tage n. d. I.
Kontrollen	12	2	1
Sulfapyrimidin (Debenal Pyrimal)			
50 mg lokal	8	■	7
100 mg lokal	8	■	7

Varco, Hay und Stevens erlebten bei 148 am Hund ausgeführten Gastroenterotomien 44 Todesfälle an akuter Peritonitis, bei lokaler Anwendung von P.A. verloren sie unter 37 operierten Tieren kein einziges mehr.

Auch zur Imprägnierung von Verbandstoffen bewährten sich Uliron C und andere Sulfonamide. Bringt man ein Stückchen 1%igen Uliron C Mull in einen Blutagar, der mit Streptokokken beimpft ist, ein, so tritt keine oder nur eine schwache Entwicklung der Streptokokken auf. Zu einer Zeit, wo die Kontrollplatten bereits hämolysiert sind, ist das Blut der Ulironplatte noch nicht hämolysiert. Eine etwas geringere Wirkung erzielt man, wenn man etwas Uliron C Mull auf die noch feuchte mit hämolytischen Streptokokken beimpfte Blutplatte auflegt, dann zeigt sich in der Umgebung des aufgelegten Mulls eine Zone im Agar, in der das Blut nicht hämolysiert. Bei dieser Versuchsanordnung wirkt Uliron C gewöhnlich besser als Uliron Neo Uliron und Prontalbin. Gegenüber Mischinfektionen von Streptokokken und Anaerobiern bewährte sich besonders das Prontalbin/Marfanil Gemisch (vgl. S. 26 ff.).

In Versuchen mit vergrünenden Streptokokken die von Endocarditis lenta Patienten stammten konnten wir in der intraperitoneal infizierten Maus mit den Prontosilen und Uliron Präparaten ebenfalls

Heilerfolge erzielen Unter den mit vergrünenden Streptokokken intraperitoneal infizierten Versuchstieren überlebten von den nicht behandelten Kontrollmäusen 45% von den mit Uliron C subkutan behandelten jedoch sämtliche von den mit Uliron C per os behandelten 90% Als größte Dosis war in diesem Versuch Uliron C 4% 1,0 ccm pro 20 g Maus verabreicht worden als kleinste Dosis 0,5 ccm der 4%igen Suspension vom Uliron C in Wasser Soweit es mit diesen Kulturen unter Zusatz von Mucin überhaupt gelang, eine Infektion zu erzielen, war ein gewisser Wert der Sulfonamidverbindungen auch nachzuweisen Unter den geprüften Stämmen fanden sich auch solche die nach der Nomenklatur einiger Autoren als Enterokokken bezeichnet werden mußten hier zeigte sich Uliron C ebenfalls als besonders gut wirksam Auch vom Pferd stammende Drüsen Streptokokken stamme erwiesen sich nach unseren experimentellen Prüfungen an der Maus durch Sulfonamidverbindungen als beeinflussbar

Außer bei Kaninchen wurde die zunächst bei Mäusen aufgedeckte Streptokokkenwirkung der Sulfonamide im Experiment später auch bei Ratten, Meerschweinchen Hunden und Affen bestätigt gefunden Adolph und Lockwood berichten über die Wirkung des P A nach oraler Verabreichung bei weißen Ratten, die an einer durch hämolytische Streptokokken bedingten Meningitis litten

Muether und Kinsella konnten von 5 Hunden die eine durch Viridans Streptokokken verursachte Endokarditis hatten, durch eine lang fortgesetzte Behandlung mit Protalbin 4 heilen Über Erfolge der Sulfonamidtherapie bei streptokokkeninfizierten Affen hat Kolmer berichtet

Über die Wirkung des Prontosil bei einem hämolytischen Streptokokkenstamm der aus einer chronisch verlaufenden epizootischen Lymphadenitis der Meerschweinchen isoliert worden war und sich als Typ IV nach Griffith erwies berichteten Habs und Bader Mit diesem Stamm infizierte Mäuse waren durch Prontosil weitgehend zu heilen ebenso Meerschweinchen im akuten Stadium der Infektion die Entwicklung einer chronischen Infektion ließ sich auch nach Versuchen von Bürgers verhindern Weniger gut war die Prontosilwirkung wenn die Behandlung erst nach dem Zustandekommen der chronischen Infektion eingeleitet wurde

Die besten bisher experimentell und klinisch erzielten Heilerfolge sind bei Infektionen mit β hämolytischen Streptokokken Gruppe A (Lancefield) erzielt worden die die Ursache fast aller schweren Streptokokkeninfektionen des Menschen sind

Nach serologischen Gesichtspunkten hat H. Lancefield die Streptokokken in die Gruppen A, M C D und E eingeteilt die Unterscheidung beruht auf dem Nachweis einer gruppenspezifischen Substanz C die wahrscheinlich ein Polysaccharid sein dürfte Zur Gruppe B gehören die Galtstreptokokken zur Gruppe C u a die Drüsenstreptokokken zur Gruppe D die Enterokokken Lancefield Griffith Gundel u a haben die für die Menschen besonders

wichtige Gruppe A noch in weitere Typen unterteilt auf Grund einer typen spezifischen von Lancefield als M bezeichneten Substanz von Protein charakter, durch Agglutination unterscheidet Griffith die Typen I—XXVIII der Gruppe A. Bakteriologisch werden die Streptokokken dann weiterhin nach Brown noch eingeteilt in solche mit α Hämolyse und β Hämolyse, zu ersteren gehören die Viridansstreptokokken zu letzteren die weitans häufigsten menschlichen pathogenen Streptokokken. Als γ Wachstum bezeichnet Brown dasjenige, wo auf der Blutplatte weder Hämolyse noch irgendeine Verfärbung um die Kolonien herum zu beobachten ist. Eine weitere genauere Differenzierung der Streptokokken auf Grund biologischer Eigenschaften haben Sherman, Sealemann u a durchgeführt. Gegenüber den Streptokokken der Gruppe B und C ist eine Wirkung der Sulfonamide auch von Bliss Long, Feinstone Mellon, Gross und Cooper und Seastone beobachtet worden.

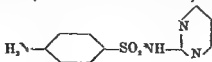
Für die Kombination der Chemotherapie der Streptokokkeninfektionen mit Prontosil und einer Streptokokkenserumbehandlung haben sich Gundel, Behrens, Meyer u a eingesetzt und auch experimentelle Unterlagen für die Zweckmäßigkeit einer solchen Therapie erbracht falls man mit der Anwendung der Chemotherapie allein nicht zum Ziele kommen sollte.

Wenn auch das Serum gegenüber Streptokokkeninfektionen allein verabreicht keine genügende Wirksamkeit erwies kann es jedoch zusätzlich zur Chemotherapie von Nutzen sein besonders in solchen Fällen in denen infolge intensiver chemotherapeutischer Behandlung mit einer vorübergehenden stärkeren Überschwemmung des Körpers mit den Giften zerfallender Streptokokken zu rechnen ist. Neumann sah eine Steigerung der Prontosilwirkung bei peripheren Infektionen durch zusätzliche Detoxinverabreichung.

Behrens betont jedoch, daß von einer Anwendung nicht typen spezifischer Seren kein großer Erfolg zu erwarten ist, sondern nur von der Anwendung eines typenspezifischen Streptokokkenimmunsersums.

Gundel äußerte sich 1940 über die Streptokokkenserum wie folgt: Umfassende Versuche in den verschiedensten Ländern zur Herstellung eines hochwertigen Streptokokkenserums werden seit vielen Jahren durchgeführt und konnten doch immer noch nicht erfolgversprechend abgeschlossen werden. Wir kennen zwar bei den Streptokokken eine Reihe von Giftstoffen jedoch vermögen wir nicht, sie in ausreichender Weise zu neutralisieren. Bei der Anwendung der im Handel befindlichen Streptokokkenserum erlebt man neben gelegentlichen Erfolgen viele Versager. Trotzdem sind diese Bestrebungen wie auch Gundel betont, fortzuführen da es möglich sein könnte daß auch die schwersten Streptokokkeninfektionen in Kombination mit der Chemotherapie noch besser als bisher zugänglich werden könnten.

Sulfapyridin, Sulfathiazol (vgl. Tabelle S 5) und Hunderte anderer bisher von uns geprüfter Sulfonamide ergeben bei experimentellen Infektionen mit hämolytischen Streptokokken eine geringere Wirkung als die mit den schon genannten Verbindungen erreichbaren, Sulfapyrimidin (Roblin und Mitarbeiter)



das 2 (p Aminobenzolsulfonamido) pyrimidin (Sulfadiazine, Pyrimal, Debenal) ist nach eigenen Versuchen bei schweren Infektionen mit β hämolytischen Streptokokken der Gruppe A bei oraler Darreichung das bisher wirksamste Sulfonamid

Mäuse : p infiziert und 3mal behandelt 1 6 und 24 Stunden nach der Infektion

	Anzahl d Tiere	Es leben 24 Std nach d. Infektion	Es bleiben am Leben
Kontrollen	20	0	0
Sulfapyridin			
2,5% 0,5 ccm pro 20 g per os	10	10	10
10 ccm pro 20 g per os	10	8	0
5% 10 ccm pro 20 g per os	10	10	0
Sulfathiazol			
2,5% 0,5 ccm pro 20 g per os	10	10	1
10 ccm pro 20 g per os	10	10	0
5% 10 ccm pro 20 g per os	10	10	0
Sulfapyrimidin (Debenal)			
2,5% 0,5 ccm pro 20 g per os	10	9	2
10 ccm pro 20 g per os	10	10	1
5% 10 ccm pro 20 g per os	10	10	0

In einem anderen gleichfalls 3mal — 1, 6 und 24 Stunden nach der Infektion — behandelten Versuch bei welchem je 2 Tiere 0,4% resp 0,5% 0,5 und 1,0 ccm per os und 4 resp 5% 0,2, 0,5 und 10 ccm erhielten wurde folgendes Ergebnis erzielt

	Anzahl d Tiere	Es leben 24 Std nach d. Infektion	Es leben 48 Std nach d. Infektion	Es bleiben am Leben
Kontrollen	12	1	0	0
Prontalbin 0,4 u 4%	10	10	10	1
Sulfapyridin 0,5 u 5%	10	10	9	1
Sulfathiazol 0,5 u 5%	10	10	7	1
Sulfapyrimidin 0,5 u 5% (Debenal)	10	10	10	4

Ob diese geringe Überlegenheit bei oraler Darreichung auch in der Klinik festzustellen ist ist noch nicht entschieden Bei s c Darreichung einer wäßrigen Suspension des Sulfapyrimidin tritt eine bessere Wirkung manchmal deutlicher in Erscheinung

wichtige Gruppe A noch in weitere Typen unterteilt auf Grund einer typen spezifischen von Lancefield als M bezeichneten Substanz von Proteincharakter durch Agglutination unterscheidet Griffith die Typen I—XXVIII der Gruppe A. Bakteriologisch werden die Streptokokken dann weiterhin nach Brown noch eingeteilt in solche mit α Hämolyse und β Hämolyse zu ersteren gehören die Viridansstreptokokken, zu letzteren die weitaus häufigsten menschlichen pathogenen Streptokokken. Als γ Wachstum bezeichnet Brown dasjenige wo auf der Blutplatte weder Hämolyse noch irgendeine Verfärbung um die Kolonien herum zu beobachten ist. Eine weitere genauere Differenzierung der Streptokokken auf Grund biologischer Eigenschaften haben Sherman, Sealemann u. a. durchgeführt. Gegenüber den Streptokokken der Gruppe B und C ist eine Wirkung der Sulfonamide auch von Bliss, Long, Feinstein, Mellon, Cross und Cooper und Serstone beobachtet worden.

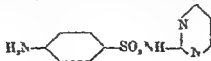
Für die Kombination der Chemotherapie der Streptokokkeninfektionen mit Prontosil und einer Streptokokkenserumbehandlung haben sich Gundel, Behrens, Meyer u. a. eingesetzt und auch experimentelle Unterlagen für die Zweckmäßigkeit einer solchen Therapie erbracht falls man mit der Anwendung der Chemotherapie allein nicht zum Ziele kommen sollte.

Wenn auch das Serum gegenüber Streptokokkeninfektionen allein vorabreicht, keine genügende Wirksamkeit erwies kann es jedoch zusätzlich zur Chemotherapie von Nutzen sein besonders in solchen Fällen in denen infolge intensiver chemotherapeutischer Behandlung mit einer vorübergehenden stärkeren Überschwemmung des Körpers mit den Giften zerfallender Streptokokken zu rechnen ist. Neumann sah eine Steigerung der Prontosilwirkung bei puerperalen Infektionen durch zusätzliche Detoxinverabreichung.

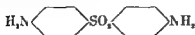
Behrens betont jedoch, daß von einer Anwendung nicht typenspezifischer Seren kein großer Erfolg zu erwarten ist sondern nur von der Anwendung eines typenspezifischen Streptokokkenserums.

Gundel äußerte sich 1940 über die Streptokokkenserum wie folgt: Um fassende Versuche in den verschiedensten Ländern zur Herstellung eines hochwertigen Streptokokkenserums werden seit vielen Jahren durchgeführt und konnten doch immer noch nicht erfolversprechend abgeschlossen werden. Wir kennen zwar bei den Streptokokken eine Reihe von Giftstoffen jedoch vermögen wir nicht, sie in ausreichender Weise zu neutralisieren. Bei der Anwendung der im Handel befindlichen Streptokokken era erlebt man neben gelegentlichen Erfolgen viele Versägen. Trotzdem sind diese Bestrebungen wie auch Gundel betont, fortzuführen da es möglich sein könnte daß auch die schwersten Streptokokkeninfektionen in Kombination mit der Chemotherapie noch besser als bisher zugänglich werden könnten.

Sulfapyridin, Sulfathiazol (vgl. Tabelle S. 5) und Hunderte anderer bisher von uns geprüfter Sulfonamide ergeben bei experimentellen Infektionen mit hämolytischen Streptokokken eine geringere Wirkung als die mit den schon genannten Verbindungen erreichbaren, Sulfapyridin (Roblin und Mitarbeiter)



Buttle sowie Fournéau und Mitarbeiter wiesen zuerst auf die chemotherapeutische Wirkung der den Sulfonamiden verwandten Sulfonverbindungen



und $\text{CH}_3 \text{CO NH} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{SO}_2 \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{NH CO CH}_3$ (Rodilone) hin,

Verbindungen, die schon 1908 in Freiburg von Fromm und Wittmann synthetisiert worden waren. Diese zeigen im Experiment parenteral als Suspension verabreicht, eine gute Streptokokkenwirkung sind jedoch unlöslich und in der Praxis für Injektionszwecke unbrauchbar, per os war die Wirkung der Sulfone nach unseren Ergebnissen nicht besser sogar meist schlechter und unsicherer als die der Sulfonamidverbindungen da die Verträglichkeit sehr viel schlechter ist.

Im Tibatin¹⁾, einer weiteren farblosen Substanz die der neuen Heilmittelklasse, wurde jedoch eine injizierbare Verbindung aufgefunden die experimentell und klinisch bei besonders schweren Streptokokkeninfektionen den obengenannten Verbindungen noch überlegen ist. Tibatin ist das Galaktosid des 4,4-Diaminodiphenylsulfon. Durch die Galaktosierung des Diaminodiphenylsulfon wurden die Eigenschaften der Ausgangssubstanz weitgehend verändert. Durch seine ungleich bessere Löslichkeit und somit auch überlegene Resorbierbarkeit und Ausscheidung wurden auch die chemotherapeutischen Fähigkeiten der Grundsubstanz in ihrer Brauchbarkeit für die Klinik insofern geändert als Tibatin insbesondere gegenüber der Streptokokkeninfektion eine chemotherapeutische Wirkungsspitze aufweist wie sie vom Diaminodiphenylsulfon nicht erreicht wird. Aber auch die Verträglichkeit erfuhr durch die Galaktosierung eine grundlegende Wandlung so daß Tibatin heute als eines der bestverträglichsten Chemotherapeutica angesprochen werden kann. Die überlegene Wirkung des Tibatin im Experiment ist beispielsweise aus folgenden Versuchen ersichtlich (S. 18).

Dieser und andere Versuche zeigen die Überlegenheit des Tibatin gegenüber dem Prontalbin und Sulfapyridin bei gleicher Dosierung und gleicher Applikation nämlich subkutan. Auch in Form der Na-Salze injiziert sind Sulfapyridin und Sulfathiazol dem Tibatin klar unterlegen. Da Prontalbin, Sulfapyridin und Sulfathiazol aber vor

¹⁾ In der Literatur auch als Eapatin bezeichnet und unter dieser Bezeichnung klinisch geprüft. Vgl. Unterberger, Kämmerer, Aigner, Palmrich, Pohl.

	Anzahl d Tiere	Es leben 24 Std nach d Infektion	Es bleiben am Leben
Kontrollen	12	0	0
Prontalbin 0.5 und 5% s c	10	10	1 } 1
0.5 und 5% per os	10	0	0 } 1
Debenal 0.5 und 5% s c	10	10	5 } 6
0.5 und 5% per os	10	10	1 } 6

Dies ist das Ergebnis einer einmaligen Behandlung. Bei dreimaliger Behandlung 1, 6 und 24 Stunden nach der Infektion zeigt sich die Überlegenheit des Sulfapyrimidin noch deutlicher.

	Anzahl d Tiere	Es leben 24 Std nach d Infektion	Es bleiben am Leben
Kontrollen	12	0	0
Prontalbin 0.5 und 5% s c	10	9	0 } 0
0.5 und 5% per os	10	10	0 } 0
Debenal 0.5 und 5% s c	10	10	5 } 9
0.5 und 5% per os	10	10	4 } 9
Dosierung je 2 Tiere 0.5% 10 ccm 5% 0.2 0.4 1.0 und 2.0 ccm s c 0.5% 0.5 und 1.0 ccm per os 5% 0.2, 0.5 und 1.0 ccm per os			

Bei lokaler Anwendung zeigt Sulfapyrimidin gegenüber den bereits bekannten Sulfonamiden nach unseren bisherigen Ergebnissen keinen Vorteil.

Kaninchen am Rücken intramuskulär mit 2 ccm 24stündiger Streptokokkenkultur infiziert
Behandlung je 2 Tiere lokal 0.5 1.0 und 2.0 g

	Anzahl d Tiere	Es leben 24 Std nach d Infektion	Es leben 7 Tage nach d Infektion	Es bleiben am Leben
Kontrollen	10	4	0	0
Sulfathiazol (Eleudron)	6	6	4	4
Marfanil	6	0	5	4
Marfanil } zu gleichen Teilen	6	0	6	5
Prontalbin				
Eleudron	6	6	4	0
Sulfapyrimidin (Debenal)				

Außer dem Sulfapyrimidin (Sulfadiazine, Pyrimal, Debenal) hat auch die Dimethylverbindung des Sulfapyrimidin als Sulfamethazine Anwendung gefunden (Bevan, Martin, Rose Macartney u a.)

per os verabreicht wurden, und zwar z T sogar in höheren Dosen als Tibatin bei intravenöser, intramuskulärer oder subkutaner Applikation. Auch in diesen Versuchen kommt die Überlegenheit des Tibatins stets zum Ausdruck.

i p Infektion mit β hämolysierenden Streptokokken der Gruppe A.
1mal behandelt 1 Stunde nach der Infektion

	Anzahl Tiere	Es leben 24 Std nach d. Infektion	Es bleiben am Leben
Kontrollen	14	0	0
Tibatin 0,4 und 4% s c	10	10	8
Sulfapyridin 0,5 und 6% per os	10	10	0
1 und 10% per os	10	10	0

i p Infektion mit β hämolysierenden Streptokokken der Gruppe A.
1mal behandelt, 1 Stunde nach der Infektion.

	Anzahl Tiere	Es leben 24 Std nach d. Infektion	Es bleiben am Leben
Kontrollen	14	0	0
Frontalbin 0,4 und 4% per os	10	10	0
0,6 und 6% per os	10	10	0
Tibatin 0,5 und 5% i v	10	9	6
1 m	10	10	7
s c	10	10	8

Mäuse: p infiziert mit β hämolysierenden Streptokokken der Gruppe A

3mal s c behandelt, 1, 24 und 48 Stunden nach der Infektion

	Anzahl Tiere	Es leben 24 Std nach d. Infektion	Es bleiben am Leben
Kontrollen	20	2	0
Tibatin 0,5 und 1%	20	18	0
5 und 10%	20	20	9
Debenal Na 0,5 und 1% (höher nicht verträglich)	20	19	3
Methyldebenal Na 0,5 und 1% (höher nicht verträglich)	20	20	3

Dosierung: 4 Tiere 0,5%, 0,5 und 1%, 0,5 0,5 0,8 1,0 ccm
5 resp. 10% entsprechend

Mäuse i p mit β hämolytischen Streptokokken der Gruppe A infiziert

1 1000 verdünnte 24stündige Kultur in Serumbouillon 0,3 ccm i p, einmal behandelt 1 Stunde nach der Infektion

	Anzahl d Tiere	Es leben 24 Std nach d Infektion	Es bleiben am Leben
Kontrollen	14	0	0
Sulfapyridin 0,2 und 2% s c	10	7	1
0,4 und 4% s c	10	9	4
Tibatin 0,2 und 2% s c	10	9	5
0,4 und 4% s c	10	10	8

Dosis je 2 Tiere 0,2 resp 0,4% 10 ccm¹⁾
2 resp 4% 0,2 "
0,4 "
10 "
20 "

Mäuse i p infiziert mit β hämolytischen Streptokokken der Gruppe A

1mal behandelt 1 Stunde nach der Infektion

	Anzahl d Tiere	Es leben 24 Std nach d Infektion	Es bleiben am Leben
Kontrollen	14	5	0
Prontalbin 0,4% 10 ccm s c	20	3	0
4% 0,2 "	10	1	0
0,4 "	10	1	0
10 "	10	1	0
20 "	10	1	0
0,4% 0,5 per os	10	0	0
10 "	10	0	0
4% 0,5 " "	10	8	0
0,5 " "	10	8	0
10 " "	10	8	0
Tibatin 0,4% 10 s c	10	10	0
4% 0,2 "	10	10	1
0,4 " "	10	10	1
10 " "	10	10	1
20 " "	10	10	1

allen für perorale Darreichung in Frage kommen, wurden noch Vergleichsversuche durchgeführt, bei denen Prontalbin und Sulfapyridin

¹⁾ Entsprechende Mengen wurden in den folgenden Versuchen auch von andersprozentigen Lösungen injiziert, bei i v i m und peroraler Darreichung war die Höchstdosis pro 20 g Maus stets 1 ccm der jeweils vermerkten Konzentration

Kaninchen: \ infiziert mit β hämolytischen Streptokokken der Gruppe A.

Behandlung 2, 24 und 48 Stunden nach der Infektion

	Anzahl der Tiere	Es leben 4 Wochen nach der Infektion
Kontrollen	5	0
Prontalbin 1 g/kg per os	4	1
Sulfapyridin 1 g/kg per os	4	0
Tibatin 500 mg/kg i.v.	4	3
1 g/kg s.s.	4	=

Praxis die Behandlung so früh wie möglich beginnen soll und man nicht warten darf, bis der Zustand desolat geworden ist. Je früher und energischer die Behandlung einsetzt, desto eher besteht die Aussicht, die Infektion zu beherrschen. In schweren Fällen wird sich stets die Kombination von oralen Gaben mit intramuskulären Prontosil solubile Injektionen (5%) empfehlen. Für den Menschen 2—3 mal täglich 5—10 cm, das sind 0,25—0,75 g Prontosil solubile dazu am besten orale Dosen der bewährten Sulfonamide wie Debenal, Cibazol, Eleudron, Globucid, Marfanil, Prontalbin, Prontosil, Prontalbin u. a. gemäß den in der Klinik allgemein bewährten Dosierungsrichtlinien, nach denen als maximale Tagesdosis für die ersten 2—3 Behandlungstage folgendes angegeben wird:

Erwachsene	0,08 g/kg	d. s. 6 g	pro 70 kg Körpergewicht
ältere Kinder	0,1—0,12 g/kg	4—6 g	40 kg
Kinder von 3—6 J.	0,12 g/kg	2,4 g	20 kg
Kinder von 1—2 J.	0,12—0,1 g/kg	1,5—1,8 g	12 kg
Säuglinge	0,2 g/kg	1,6 g	8 kg

Die Tagesdosis wird auf 3—4 Einzeldosen im Abstand von 6—8 Stunden verteilt. Nach dem 3. Behandlungstag sind diese Dosen zu reduzieren; ebenso soll man bei schwächlichen Personen zunächst unter den maximalen Tagesdosen bleiben, bis sich zeigt, bis zu welcher Dosis die Präparate gut vertragen werden.

Klinisch wird sich die zusätzliche Anwendung des Tibatins dann empfehlen, wenn man mit den bisher in der Therapie der Streptokokkeninfektionen angewendeten Sulfonamiden nicht zum Ziel kommt. Das Tibatin hat sich besonders bei schweren puerperalen Infektionen und den durch Streptokokken bedingten Hirnhautentzündungen klinisch außerordentlich wertvoll erwiesen, wenn es in Dosen von 4 g täglich oder darüber intravenös, intramuskulär oder subkutan verabreicht wird, am besten zusätzlich zur oralen Therapie. Bei alleiniger Tibatin Darreichung und bei Erwachsenen Tagesdosen (verteilt auf 3—4 Einzeldosen) von 10 g — zuweilen sogar 12 g — injiziert worden (0,1—0,15 g/kg). Nach Abfall des Fiebers behandelt man

**Mäuse i p infiziert mit β hämolytischen Streptokokken
der Gruppe A**

Einmalige Behandlung 1 Stunde nach der Infektion

	Anzahl d Tiere	Es leben 48 Std nach d Infektion	Es bleiben am Leben
Kontrollen	12	0	0
Debenal je 2 Tiere 0.5% 0.5 und 1.0 ccm 5% 0.2 0.5 1.0 ccm per os	10	9	6
Tibatin je 2 Tiere 0.4% 1.0 ccm 4% 0.2 0.4 1.0 2.0 ccm s c	10	9	8

In den folgenden Versuchen erhielten je 10 i p mit β hämolytischen Streptokokken infizierte Mäuse vergleichsweise vom Prontalbin, Sulfapyridin und Sulfathiazol 5% 0.5 resp 1 ccm pro 20 g Körpergewicht per os, von Tibatin 0.5 ccm resp 1.0 ccm einer 2.5% Lösung subkutan

Einmalige Behandlung 3 Stunden nach der Infektion

	Anzahl d Tiere	Es leben 24 Std nach d Infektion	Es leben 48 Std nach d Infektion	Es werden end- gültig geheilt
Kontrollen	14	3	0	0
Prontalbin	20	19	12	1
Sulfapyridin	20	20	16	1
Sulfathiazol	20	20	10	1
Tibatin	20	20	20	10

**Dreimalige Behandlung 1 6 und 24 Stunden
nach der Infektion**

	14	4	0	0
Kontrollen	14	4	0	0
Prontalbin	20	17	13	0
Sulfapyridin	20	20	19	1
Sulfathiazol	20	17	15	0
Tibatin	20	20	20	15

Auch im Kaninchenversuch zeigte sich die überlegene Tibatinwirkung gegenüber Prontalbin, Sulfapyridin und Sulfathiazol

Wie sich durch die Einführung der Prontosil Präparate und ihrer Derivate die Prognose der Streptokokkeninfektionen des Menschen gebessert hat, geht aus zahlreichen klinischen Mitteilungen über die Behandlung der Puerperalsepsis, des Erysipels, der Streptokokkenmeningitis und zahlreicher anderer Streptokokkeninfektionen hervor. Als allgemeine Richtlinie für die Prontosil Behandlung beachte man daß auf Grund der Erfahrungen im Experiment sowie auch aus der

Literatur

- Adolph und Lockwood Arch. Otolaryng 27 535 (1938)
 Aigner Zbl Gynäk 1941 Wiener Med W 1942 S 6
 Behrens Zbl Bakter 141 385 (1938)
 Benthin Zbl Gynäk 1941 484 Geburtsh u Frauenheilkunde 2 H 8
 Bliss Long und Fainstone South med J 31 308 (1938)
 Burgers Dtsch med Wschr 1938 598 Med Klin 1941 132
 Buttle Stephenson Smith Dawing und Foster Lancet 1937 I 1331
 Biochemie J 32 1101 (1938)
 Domagk Dtsch med Wschr 1935 250 829 Angew Chemie 48 607 (1935)
 Klin. Wschr 1936 1583 Chirurg 1941 433
 Fourneau Tréfoüel Nitti und Bovet C r Séance de l'Acad 204 1763
 (1937) C r Soc Biol Paris 127 393 (1938)
 Gündel Klin Wschr 1940 1002 Klin Wschr 1937 417
 Habs und Bader Z Immunforsch 94 66 (1938)
 Hqare Lancet 1938 Nr 5977 600 1939 I 76, 238
 Kämmerer Münch med Wschr 88 6.0 (1941)
 Klastenegger Wien klin Wschr 1943 107 199
 Kolmer Arch of Otolaryng 27 519 (1938)
 Lacomme Bull de la Soc d'Obstetr et Gyn S 409 Paris 1937
 Laudon und Sjögren Svensk Kem Tidskr 52 64 (1940)
 Le Lorier Liège méd 1939 Nr 42 841
 Levaditi Presse méd 1935 Nr 103 9097
 Long J amer Med Assoc 1941 2309
 McCartney und Mitarbeiter Lancet 1942 639
 Mellon Gross und Cooper J amer med Assoc 108 1858 (1937)
 Meyer Quart. Bull of Sea View Hosp Jan 1937
 Muether und Kinsella J amer med. A soc 110 603 (1938)
 Neumann Wien klin Wschr 1941 8.
 Palmrich Wien klin Wschr 1941 691
 Pohl Med Klin 1941 Nr 36 915
 Pöblin und Mitarbeiter J amer chem Soc 62 2003 (1940)
 Seastone J of Immun 33 403 (1937)
 Seelmann D Tierärztl W 1942 Nr 1
 Sherman J Bact. 31 963 (1937) Bact Rev I (1938)
 Unterberger Wien klin Wschr 1941 940 Arch Ohr usw Heilk 149
 Vacira Boll Ist. sieroter milan 18 81 (1939) [S 81 (1941)]
 Varco Hay und Stevens Surgery 9 863 (1941)

III Die Chemotherapie der experimentellen Staphylokokkeninfektionen

Bei Staphylokokkeninfektionen der Kaninchen konnte schon mit *Prontosil* eine günstige Wirkung erzielt werden. Die Wirkung zeigte sich bei akut verlaufenden Infektionen mit Nieren und Herzmuskel abszen sen daran, daß diese Abszesse kleiner blieben und zu narbiger Ausheilung neigten. Bei chronischen, mit Gelenkschwellungen einher gehenden Staphylokokkeninfektionen der Kaninchen kam es ebenfalls zu günstigen Beeinflussungen der Gelenkabszesse. Sowohl durch tagliche orale Gaben von *Prontosil rubrum* als auch durch tägliche intra

zweckmäßig noch einige Zeit per os mit Dosen von 3mal täglich 0,5—1 g weiter. Bei leichteren Infektionen, wie Erysipel, Angina usw., kommt man meist mit der oralen Darreichung des Prontosil allein zum Ziel, und zwar 1—3 g täglich, verteilt auf 3—6 Einzeldosen. Erreicht man trotz hoher Dosen in den ersten 3—4 Tagen auch bei zusätzlicher Tibatinanwendung keinen Erfolg, kein Absinken des Fiebers, keine Besserung des Allgemeinbefindens, dürfte eine weitere Behandlung zwecklos sein und es sich um Keime handeln, die auf die dargereichten Medikamente überhaupt nicht ansprechen. Zu weilen erreicht man durch zusätzliche Detoxin oder Campolon Gaben noch einen Erfolg (Näheres im klinischen Teil).

Eine Prophylaxe mit den Sulfonamiden kann nach unseren experimentellen Erfahrungen nur dann von Wert sein, wenn man dafür sorgt, daß bis zur Zeit der Hauptgefährdung und auch einige Zeit danach genügende Dosen verabreicht werden. Das ist namentlich bei Anwendung der Substanzen der Fall, die wie Prontosil rubrum, Prontosil solubile, P A und Tibatin relativ rasch aus dem Körper wieder ausgeschieden werden. Mit den länger im Körper verweilenden Ulronen war im Experiment die prophylaktische Behandlung, vor dem Eintritt der Infektionen durchgeführt, etwas besser, aber wesentlich über 24—48 Stunden hinaus reichte die Wirkung nicht, nach hohen Dosen Ulron C, 6 Tage lang 1 g per os pro Kilogramm Kaninchen, zeigte das Blut der Tiere noch längere Zeit nach Abschluß der Behandlung eine sehr ausgesprochene wachstumshindernde Wirkung gegen über hamolytischen Streptokokken.

Bei leichteren Infektionen, wie sie Levaditi vornahm, scheint der prophylaktische Schutz länger anzuhalten. Levaditi und Vaisman berichten, daß in ihren Versuchen eine einzige Dosis von Prontosil rubrum Mause bis zu 23 Tagen vor einer intraperitonealen Infektion mit Streptokokken schützen konnte. Einen gewissen prophylaktischen Wert der Sulfonamidverbindungen konnte Hoare auch in der Klinik feststellen. Eine 1 oder 2 Tage vor dem zu erwartenden Eintritt einer Infektion einsetzende Prophylaxe bei Fällen drohender Puerperalsepsis infolge zu lang dauernder Geburten oder vor künstlichen Eingriffen zur Geburt, vor Ausführung einer Uteruscurettage bei infizierten Aborten vor gewissen chirurgischen Eingriffen und nach schweren Verwundungen, von denen eine Infektion zu befürchten ist, dürfte deshalb eine Berechtigung haben (Benthin, La comme, Le Lorier), eine längere Zeit vor der zu erwartenden Infektion einsetzende Prophylaxe aber dürfte auf jeden Fall unzweckmäßig sein. Le Lorier begann die prophylaktische Sulfonamidbehandlung in der Geburtshilfe bei Eintritt der Wehen

Mäuse: p infiziert mit *Staphylococcus aureus*
Behandelt 16 und 24 Stunden nach der Infektion

	Anzahl der Tiere	Es überleben
Kontrollen	20	4 20%
Marfanil Prontalbin aa		
6% 0.5 ccm per os	10	8
6% 1.0 ccm per os	10	9 17 80% ¹⁾

Auch bei lokaler Anwendung zeigte Marfanil Prontalbin Puder bei Staphylokokkeninfektionen eine gute Wirkung

Puckenmuskelwunde bei Kaninchen mit einer sterilisierten und dann mit frischer Staphylokokkenkultur versetzten Erde infiziert

	Anzahl der Tiere	Es leben 48 Std nach Infektion	Es leben 6 Wochen nach der Infektion
Kontrollen	6	4	0
Sulfathiazol	6	6	4
Marfanil Prontalbin Puder (= MP Puder 19)	6	6	6
Marfanil Puder 9999 =			
10 T Marfanil (HCl Salz)	6	6	6
1 T Marfanil B (naphthalendiulfosäures Salz)			
7 T Prontalbin			

Literatur

- Barlow und Homberger Proc Soc exper Biol a Med 43 317 (1941)
Bliss und Ott Proc Soc exper Biol a Med 43 706 (1940)
Buttle Parish McLeod und Stephenson Lancet 1937 I 681
Domagk Klin Wochr 1937 141
Dóczy und Horváth Klin Wochr 1941 563
Jensen Johnsrud und Nelson Surgery 6 1 (1939)
Mellon und Shinn Proc Soc exper Biol a Med 37 563 (1937)
Parish Brit. med J 1937 II 335
Rake und McKee Proc Soc exper Biol a Med 43 561 (1940)

) Wenn Prozentzahlen von weniger als 100 behandelten Tieren errechnet werden so geht dies um eine raschere eindrucksvollere Orientierung zu ermöglichen. Im übrigen dürften die hier errechneten Prozentzahlen auch allgemeingültig sein da Versuche mit etwa entsprechenden Ergebnissen vielfach wiederholt wurden

venöse oder intramuskuläre Verabreichungen von Prontosil lösliche wurden bei Staphylokokkeninfektionen der Kaninchen Heilerfolge erzielt, wenn auch nicht mit der gleichen Regelmäßigkeit und Sicherheit wie bei den Streptokokkeninfektionen. Auch mit Prontalbin per oral sahen wir ähnliche Erfolge.

Mit Ultron waren die Erfolge bei Staphylokokkeninfektionen deutlicher. So überlebten z. B. in einem Versuch von 48 intraperitoneal mit Staphylokokken infizierten und behandelten Mäusen 38 (= 79%), während von den 12 nicht behandelten Kontrollen nur ein einziges Tier am Leben blieb. Ähnlich wirkten Neo Ultron und Ultron C. Auch nach den klinischen Erfahrungen scheinen bei den schweren Staphylokokkeninfektionen die Heilergebnisse mit Ultron besser als mit den Prontosil Präparaten zu sein. Von Doczy und Horvath ist die Wirkung des Ultron auf staphylokokkeninfizierte Meerschweinchen und Kaninchen festgestellt worden.

Jensen untersuchte die prophylaktische Wirkung von P. A. bei staphylokokkeninfizierten Frakturen von Meerschweinchen. Während sich bei 5 von 7 unbehandelten Kontrolltieren schwere Wundinfektionen mit Osteomyelitis entwickelten, trat bei 7 von 10 lokal mit P. A. behandelten Tieren prompte Heilung ein. Den Tieren war 0,5 g P. A. in die Wunden vor Verschluss derselben eingestreut worden.

Nach Untersuchungen von Bliss und Ott, die an staphylokokkeninfizierte Mäuse ein Futter verabreichten, dem 1% Sulfapyridin resp. Sulfathiazol oder Sulfamethylthiazol beigemischt war, waren die Thiazolverbindungen besser wirksam als Sulfapyridin. Bei intravenös mit Staphylokokken infizierten Kaninchen erzielten wir das folgende Ergebnis:

8 nicht behandelte Kontrolltiere	starben innerhalb von 48 Std. nach der Infektion.
Von 4 mit Prontalbin 0,5 g/kg per os behandelten Kaninchen	überlebten 3
" 4 Sulfapyridin "	" 1
" 4 Sulfathiazol "	" 4

Auch Barlow und Homberger haben über eine gute Wirkung von Sulfathiazol und Sulfamethylthiazol bei Mäusen berichtet, die mit hochvirulenten *Staphylococcus aureus* Stämmen infiziert worden waren. Nach experimentellen Untersuchungen von Rake und McKee ist Sulfapyridin bei Staphylokokkeninfektionen nur wenig wirksam, Sulfathiazol stärker und Sulfamethylthiazol am stärksten.

Eine sehr beachtliche Staphylokokkenwirkung zeigte auch das Gemisch von Marfanil Prontalbin, das sich durch eine besondere Vielseitigkeit seiner Wirkung gegenüber vielen Keimen auszeichnet (Näheres über Marfanil siehe im folgenden Kapitel IV).

Mäuse intramuskulär am Hinterschenkel mit Pararauschbrandbazillen infiziert.

	Zahl der Mäuse	Zahl d r B h d lu gen	Es überleben 4 Stunden nach d i f k t i o n	Es leben 4 Wochen nach der Infektion
Kontrollen	20	—	■	2 10%
Prontosil album (Prontalbin)	10 s c 10 s c 10 per os 10 per os	1 mal 3 mal 1 mal 3 mal	3 2 2 2	} 8 = 20%
Uliron C	20 s c 20 s c 20 per os 20 per os	1 mal 3 mal 1 mal 3 mal	8 11 8 10	
Marfanil	20 s c	1 mal	19	} 66 = 82,5%
	20 s c	3 mal	20	
	20 per os	1 mal	18	
	20 per os	3 mal	18	

Von jedem Präparat erhielten je 2 re p 4 Tiere subkutan oder per os von 4%igen wäßrigen Lösungen re p Suspensionen 0,1, 0,2, 0,3, 0,5, 1,0 ccm pro 20 g Körpergewicht. Die nur 1 mal behandelten Tiere wurden etwa 2 Stunden nach der Infektion behandelt, die im ganzen 3 mal behandelten Tiere 2 Stunden, 8 Stunden und 24 Stunden nach der Infektion.

Mäuse intramuskulär infiziert mit 0,3 ccm einer 18stündigen Pararauschbrandkultur 1:40 verdünnt.
1 mal behandelt, 1 Stunde nach der Infektion

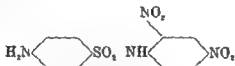
	Anzahl der Tiere	Es leben 24 Stunden nach der Infektion	Es bleiben am Leben
Kontrollen	6	0	0
Marfanil 6% je 2 Tiere 0,2 0,5 1,0 ccm per os	6	0	0
Sulfapyridin dieselben Dosen wie bei Marfanil	6	2	0
Sulfathiazol dieselben Dosen wie bei Marfanil	6	6	0

Bei leichteren Infektionen zeigen auch Sulfapyridin und Sulfathiazol gelegentlich etwas Wirkung, wie P A die Ulirone und andere Sulfonamide.

Die Wirkung des VK 55 (= Globucid) läßt sich nur gelegentlich in schwach infizierten Versuchen wie dem folgenden demonstrieren, aber auch dann reicht es nicht an das Marfanil heran.

IV Die Chemotherapie der experimentellen Anaerobierinfektionen

Am erstaunlichsten ist die chemotherapeutische Beeinflussbarkeit der Anaerobierinfektionen, deren Erreger schon außerhalb des Körpers nur sehr schwer abzutöten sind, namentlich wenn die Kulturen auch Sporen enthalten. Die von uns zuerst beobachtete, aber noch geringe Wirkung des P A und der Verbindung



wurde bei der *Pararanschbrandinfektion* der weißen Maus durch die Uliron Präparate übertroffen. So überlebten z. B. in einem Versuch von 16 unbehandelten Kontrolltieren nur 1 = 25%, von je 20 per os mit Uliron Neo Uliron und Uliron C behandelten Tieren hingegen 50—75%.

Die Wirkung der Uliron Präparate ist in zahlreichen Versuchen bei nicht zu starken Infektionen immer und immer wieder bestätigt worden. Allerdings sei gerade bei dem so rasch tödlichen Verlauf dieser Infektion darauf hingewiesen, daß bei sehr starker Infektion der Effekt nicht mehr so deutlich ist oder gar ausbleiben kann.

Die Wirkung der genannten Verbindungen wurde nun entscheidend verbessert gefunden im *Marfanil*¹⁾ einer weiteren von Klarer synthetisierten Sulfonamidverbindung. Marfanil ist das salzsaure Salz des 4-Aminomethylbenzolsulfonamids

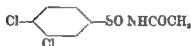
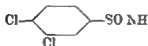
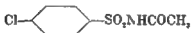
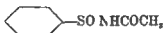
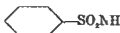
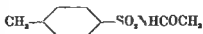


Das Marfanil nimmt unter allen bisher bekannten und therapeutisch als wertvoll befundenen Sulfonamiden insofern eine Sonderstellung ein, als hier die NH-Gruppe mittels eines aliphatischen Restes an den Benzolkern gebunden ist, während man bisher der Ansicht war, daß bei allen therapeutisch wertvollen Sulfonamiden die Aminogruppe oder eine andere stickstoffhaltige Gruppe direkt am Benzolkern gebunden sein mußte.

Die mit dieser Substanz bisweilen erzielten Ergebnisse seien durch folgende Versuche demonstriert

¹⁾ Marfanil wurde während der Prüfungszeit als Me ulin bezeichnet.

Bei gleicher Dosierung waren ferner ohne Wirkung



Auch wenn diese Präparate in NaOH resp Soda gelöst und entsprechend ihrer Verträglichkeit subkutan resp per os verabreicht wurden, zeigten sie keine Wirkung

Alle Versuche zeigten bisher eindeutig die hohe Überlegenheit des Marfanil gegenüber Hunderten von anderen Sulfonamiden. Marfanil war auch dem handelsüblichen polyvalenten Gasödemserum der Behringwerke in der Wirkung stets überlegen, wenn das Serum = c und Marfanil ebenfalls s c oder per os verabreicht wurden. Dieses Serum enthielt in 10 ccm

1500 I.E. anti-perfringens
800 I.E. anti-oedematis

1000 I.E. anti-vibrion-septique
170 I.E. anti-histolyticus

Während in dem nachstehenden Versuch von 20 Kontrolltieren 19 bereits 22 Stunden nach der Infektion tot sind, leben von 20 subkutan mit Marfanil behandelten Tieren noch 14, tot sind nur die 6 Tiere mit den kleinsten Dosen. Endgültig überleben von 20 subkutan behandelten Tieren 8, von 20 per os mit Marfanil behandelten Tieren sogar 15!

Die folgenden Versuche zeigen die Wirkung des Marfanil einerseits allein und andererseits ergänzt durch zusätzliche Gaben von polyvalentem antitoxischem Gasödemserum

Mäuse: p mit 0,3 ccm einer 1:50 verdünnten 18stündigen Pararauschbrandkultur infiziert und einmal per os behandelt

	Anzahl der Tiere	Es leben 24 Stunden nach der Inf	Es leben 48 Stunden nach der Inf	Es leben 6 Tage nach d Inf
Anfangskontrollen	10	2	2	2
Marfanil	10	10	7	7
Marfanil Prontalbin 33	10	10	8	7
VK 55	10	4	4	4
VK 55 Na Salz	10	7	6	4
Endkontrollen	10	1	1	1

Dosierung Je 2 Tiere 6% 0,2 0,3 0,5 0,8 1,0 ccm von Marfanil Marfanil Prontalbin VK 55 in Wasser gelöst resp suspendiert Nur von VK 55 Na Salz wegen der schlechteren Verträglichkeit entsprechende Dosen einer 2%igen Lösung


Mäuse: p mit 0,3 ccm einer 1:50 verdünnten 18stündigen Pararauschbrandkultur infiziert

	Anzahl der Tiere	Es leben 24 Stunden nach der Inf	Es leben 48 Stunden nach der Inf	Es leben 6 Tage nach der Inf
Kontrollen	20	6	6	5
Marfanil	20	20	20	15
Marfanil Prontalbin 33	20	20	20	15
VK 55 Na Salz	20	14	12	7

Dosierung Wie oben nur von VK 55 Na Salz entsprechende Dosen einer 25%igen Lösung also bis zu den Grenzen der Verträglichkeit

Die Methylgruppe an Stelle der CH_2NH_2 Gruppe zeigt keine Wirkung

Mäuse: m mit Pararauschbrand infiziert

	Anzahl der Tiere	Es leben 24 Std nach d Infektion	Es leben 3 Tage nach der Inf
Kontrollen	10	0	0
Marfanil 6% s.c.	10	9	9
6% per os	10	7	7
	10	0	0
6% s.c.	10	0	0
6% per os	10	0	0

Dosierung der Präparate in Wasser suspendiert je 2 Tiere 0,2 0,3 0,5 0,8 1,0 ccm

Gelegentlich sieht man aber bei kleinen Marfanldosen auch bei der Pararanschbrandinfektion die verbessernde Wirkung der zusätzlichen Serumbehandlung noch deutlich

Pararanschbrandversuch vom 15 XII 1939
 ■ 3 ccm 1:400 verdünnte 18stündige Kultur intramuskulär

	Anzahl Tiere	Es überleben
Kontrollen	20	0
Marfanil 0.6% per os	20	0
6% per os	20	17
(höchste Dosis 1.0 ccm kleinste Dosis 0.2 ccm pro 20 g Maus)		17
Marfanil dazu 0.3 ccm Serum s.c. (wie oben dosiert)		
0.6% per os	20	16
6% per os	20	18
		34

Sehr überzeugend und eindrucksvoll ist die Wirkung des Marfanil auch bei pararanschbrandinfizierten Ratten

**Patten: m. mit 1 ccm einer 18stündigen Pararanschbrandkultur
 (1:5 verdünnt) infiziert.**

Behandelt 1 Stunde nach der Infektion

	Anzahl der Tiere	Es leben 24 Stunden nach der Infektion	Es bleiben am Leben
Kontrollen	20	0	0
Marfanil pro 100 g Körpergewicht 10 / 1.0 ccm per os	10	10	8
Marfanil pro 100 g Körpergewicht 10% 3.0 ccm per os	10	10	10
Gasödemserum hochstwertig (Behring) 0.2 ccm s.c.	10	1	0
0.5 ccm s.c.	10	1	0
Gasödemserum hochstwertig (Behring) 0.2 ccm i.v.	10	10	9
0.5 ccm i.v.	10	10	10

Dieser Versuch zeigt außer der guten Marfanilwirkung auch die überzeugende Wirkung des heute hochwertigsten Gasödemserums

Pararanschbrandversuch vom 2 VIII 1939

Mäuse infiziert mit 16stündiger Anaerobierkultur auf Leberbouillon 1:100
mit 5% Mucinlösung verdünnt, 0,3 ccm intramuskulär

	Anzahl der Tiere	Dosis ccm	22 Stunden nach der Infektion	Es bleiben gesund
Kontrollen	20		19 tot 1 schwer krank	0
Marfanil 0,4% u. 4% s.c. 2mal behandelt 0,4% s.c.	2	0,1	2 +	6 tot
a) 1. Behandlung	2	0,2	2 +	
1 Stunde nach der Infektion	2	0,3	2 +	
b) 2. Behandlung	2	0,5	0	
8 Stunden nach 4% s.c. der Infektion	2	1,0	0	
	10	0,1	}	0 tot
	10	0,2		
	10	0,3		
	10	0,5		
4% per os	20	1,0	}	0 tot
		1,0		
		Dosierung wie oben	0 tot	15
Gasödemserum polyvalent je 2 Tiere s.c. (wie 0,1 oben 2mal behan- 0,2 delt) 0,3 } s.c.	10	0,5	8 tot	1
		1,0		
Prontalbin (in denselben Dosen wie Marfanil) per os	20		17 tot	0
Uhron 1% und 10% per os	20		8 tot	1
Uhron C 1% und 10% per os	20		9 tot	0

In einem solchen Versuch waren von 20 pararanschbrandinfizierten Kontrollen sämtliche 24 Stunden nach der Infektion tot, die 10 mit Marfanil per os behandelten Tiere überlebten, hingegen alle ebenso die mit Marfanil per os und zusätzlich mit polyvalentem Serum subkutan behandelten Tiere von 10 nur mit Serum behandelten Tieren waren aber 24 Stunden nach der Infektion nur noch 2 am Leben.

Aus allen unseren Versuchen ersahen wir eindeutig die überlegene Wirkung des Marfanil gegenüber dem Serum, wenn Marfanil per os und das Serum subkutan verabreicht wurden. Die Wirkung des Marfanil ist meistens so gut, daß sie durch eine zusätzliche Serumbehandlung kaum oder gar nicht zu verbessern ist. Steigern läßt sich die Wirkung von Prontalbin und den Uhron Präparaten, die Kombination dieser Substanzen mit Serum ergibt wesentlich bessere Erfolge als das polyvalente Gasödemserum allein.

von 0,5 g pro kg Körpergewicht tödlich besonders fiel uns dies im Frühjahr auf wenn die Ernährung der Tiere mit alten Rüben schwierig wird. Aus den angegebenen Gründen halte ich Meerschweinchen für therapeutische Versuche mit Sulfonamiden nicht für gut geeignet. Die vertragenen Dosen liegen jedoch noch weit über denen die für eine Behandlung des Menschen in Frage kommen dürften. Schoop hat die Marfanilwirkung bei pararauschbrandinfizierten Meerschweinchen bestätigt und auch bei Füchsen festgestellt. Die Kombination von Marfanil mit polyvalentem Gasödemserum brachte eine Lebensrettung der Tiere bis zu 50% ein Erfolg der den mit Chemotherapie resp Serumtherapie allein erreichbaren übertraf. Nach Untersuchungen von Stolz ist die 'Drei Tage Stoß Therapie' auf Grund der von ihm erhobenen Befunde bei der Marfanil Behandlung von Gasödeminfektionen bei Meerschweinchen, Füchsen, Schafen und Ziegen als die Therapie der Wahl anzusehen. Die Eintag Behandlung erwies sich als unzulänglich.

Auch bei Kaninchen die mit Pararauschbrand infiziert worden waren konnten wir die gute Wirkung des Marfanil erhärten.

Im folgenden Versuch wurde beispielsweise so vorgegangen daß in eine 18stündige Pararauschbrandkultur Uniformstückchen von 1 cm eingelegt und dann in Rückenmuskulaturwunden von Kaninchen eingebracht wurden. Während die Kontrollen unbehandelt blieben wurde bei einem Teil der Tiere nach der Infektion 1 g Prontalbin/Marfanil Puder ■ 1 in die Muskelwunde eingestreut und außerdem den Tieren noch 1 g Marfanil per os verabreicht. Einige Tiere erhielten zusätzlich sofort resp 3 Stunden oder ■ Stunden nach der Infektion noch 1 ccm polyvalentes Gasödemserum intravenös.

	Anzahl der Tiere	Fs leben 24 Std nach d Infektion	Fs leben 3 Wochen nach d Inf
1 Kontrollen	4	2	1
2. Prontalbin/Marfanil lokal + Marfanil per os	6	6	5'
■ Serum: v sofort nach der Infektion	2	2	2'
4. Prontalbin/Marfanil lokal und Marfanil per os + Serum sofort	2	2	2'
5 Serum 3 Stunden nach der Infektion	0	2	0
6 Prontalbin/Marfanil lokal und Mar fanil per os + Serum 3 Stunden nach der Infektion	2	2	2'
7 Serum 6 Stunden nach der Infektion	2	2	0
■ Prontalbin/Marfanil lokal und Mar fanil per os + Serum 6 Stunden nach der Infektion	■	0	2'

Wir haben auch versucht, die Wirkung des Marfanil an der pararauschbrandinfizierten Maus histologisch nachzuweisen. Wir gingen dabei so vor, daß wir 1 ccm einer 24stündigen Pararauschbrandkultur mit 24 ccm frischem defibriniertem Kaninchenblut verdünnten und dies nun mit 25 ccm Agar, der auf 45–50°C abgekühlt war vermischten.

bei intravenöser Gabe, subkutan verabreicht bleibt aber auch dieses höchstwertigste Serum hinter der Marfanilwirkung zurück

An der Maus sind ganz exakte, immer reproduzierbare therapeutische Auswirkungen eines Heilmittels bei Anaerobierinfektionen nur bei Pararauschbrandinfektionen möglich. Daß von 10 Versuchen nur 3 auswertbar sind, wie Feldt angibt, haben wir niemals beobachtet. Auf der Unsicherheit der Versuchsanordnung von Feldt beruhen wahrscheinlich auch die von uns abweichenden Versuchsergebnisse. Die von Feldt *in vitro* auch gegenüber anderen Gasodemkeimen beobachtete überlegene Wirkung des p-Aminobenzolsulfonamido-*athylthiodiazol* und Sulfapyrimidin ist allerdings unerklärlich, seine Versuchsergebnisse stehen in einem nicht deutbaren Gegensatz zu den von Zeißler und mir erhobenen Befunden, die so weitgehend übereinstimmen, daß eine nochmalige Nachprüfung nicht erforderlich erscheint. In zahllosen immer wieder reproduzierten Versuchen war Marfanil bei allen Gasodemkeimen dem Sulfapyrimidin (Debenal, Pyrimal) sowohl im Tierblut wie auch im Menschenblut ganz klar überlegen (vgl. Tabellen Kap. VIII).

In der Auffassung, daß die bakterio-statische Wirkung der Sulfonamide in diesen *in vitro* Versuchen weitgehende Schlüsse auf ihre Anwendbarkeit als Streupuder bei infizierten Wunden zulaßt, stimmen Zeißler und ich mit Feldt überein, wir glauben aber, daß die von uns auf Blutplatten nach der Methode von Zeißler erfolgte Zucht der Anaerobier wesentlich genauere und richtigere Auswertungen gestattet als die von Feldt durchgeführte Verwendung flüssiger Kulturen. Bis jetzt haben sich bei allen Prüfungen der bakterio-statischen Wirkung von Sulfonamiden die Plattenmethoden den Prüfungen in flüssigen Nährboden als überlegen erwiesen, abgesehen von der Verwendung rein synthetischer Nährboden zur Beantwortung bestimmter Fragestellungen. Auf jeden Fall gestattet die Auswertung der Hemmungswirkung der Sulfonamide in optimalen Serum oder Blutnährböden wesentlich weitgehendere Schlußfolgerungen auf die therapeutische Verwendbarkeit der Substanzen als etwa die Auswertung von Bouillon resp. Tarozzibouillon Kulturen.

Auch bei pararauschbrandinfizierten Meerschweinchen erwies sich Marfanil als wirksam. Während z. B. in einem Versuch sämtliche nichtbehandelten Meerschweinchen die 0,5 ccm einer 1:20 verdünnten Pararauschbrandkultur intramuskulär erhalten hatten innerhalb 48 Stunden eingingen überlebten die in gleicher Weise infizierten Tiere die 1/2 Stunde 24 und 48 Stunden nach der Infektion 10 ccm einer 5%igen Marfanillösung pro Kilo, ramm Körpergewicht per os erhalten hatten.

Kleinere Dosen sind bisweilen sogar noch besser wirksam als hohe. Meerschweinchen scheinen gegen Marfanil besonders empfindlich zu sein wie auch gegenüber anderen Sulfonamiden, z. B. Prontalbin. Dosen von über 1 g pro kg Körpergewicht werden meistens nicht vertragen bisweilen wirken schon Dosen

Hatte man zur Kennzeichnung des Stichkanals Tusche mitinjiziert, so zeigte sich bisweilen bei den mit Marfanil behandelten Tieren eine besonders auffällige Tuschepeicherung im Bereich des Stichkanals, ein Beweis für die Mitwirkung histozytärer Zellen bei dem Heilungsprozeß. Wurde mit weniger wirksamen Substanzen behandelt als mit Marfanil z. B. mit Prontalbin, so wurde der auch bei diesen Tieren sich anfänglich bildende Leukozytenwall von den Bazillen durchbrochen und es kam doch noch zu einer fortschreitenden Infektion. Bei den erfolgreich behandelten Tieren setzte nach 3—4 Tagen eine Granulationsgewebsbildung im Stichkanal ein, nach einigen weiteren Tagen waren außer einigen tuschegespeicherten Zellen meist keine Bazillen mehr nachweisbar.

Überstehen hin und wieder vereinzelt Kontrollen die Infektion, so ist der Heilungsablauf im wesentlichen derselbe wie bei den erfolgreich behandelten Tieren. In anderen Fällen findet man bisweilen noch lange Zeit nach der Infektion in abgekapselten Abszessen Bazillen, auch bei serumbehandelten Tieren findet man manchmal das elbe Bild.

Auch beim Menschen könnten ähnliche Verhältnisse vorliegen. Die Beobachtung erscheint mir von Bedeutung, weil von solchen Herden aus bei später noch notwendig werdenden Operationen unter Umständen eine neue Infektion ausgehen könnte. In solchen Fällen wird man zur Sicherung zweckmäßig kurz vor und einige Zeit nach dem operativen Eingriff noch einmal Marfanil, evtl. in Kombination mit polyvalentem Gasödemserum, verabreichen.

Im Pararauschbrand Versuch vom 7 IX 39 wurden 2 ccm einer todtindigen Pararauschbrandkultur mit 48 ccm Agar von 40°C demischt, dazu wurden 30 Tropfen Tusche gesetzt, um den Stichkanal zu kennzeichnen. Die Tiere erhielten 0,3 ccm des infizierten Agars intramuskulär in den rechten Hinterextremität injiziert.

Die Tiere wurden 1. 7 und 2. Stunden nach der Infektion behandelt, und zwar vergleichend mit Prontalbin, Neo Uliron, Uliron C, Marfanil und polyvalentem Gasödemserum. Von P. A. und Marfanil erhielten die Tiere 1 ccm einer 4%igen wäßrigen Suspension resp. Lösung per os, von Neo Uliron und Uliron C 1 ccm einer 10%igen wäßrigen Suspension per os, von dem unverdünnten Serum wurden 0,5 ccm subkutan verabreicht.

Überlegene Wirkung erwies auch in diesem Versuch das Marfanil. Während Prontalbin und die Uliron Präparate trotz teilweise höherer Dosierung nur eine Verzögerung der Infektion ergaben, wurden allein die mit Marfanil per os behandelten Tiere geheilt. In diesem Versuch war die Anzahl der injizierten Keime geringer als in den vorhergehenden Versuchen, daher war die zelluläre Reaktion bei den mit Marfanil behandelten Tieren 24 Stunden nach der Infektion auch nur gering.

Die Marfanil Wirkung entspricht mindestens der eines hochwertigen monovalenten Serums gegen Pararauschbrand, das in 1 Kubikzentimeter 1000 Behring Einheiten resp. 333 I.E. enthält. In höheren, aber noch gut verträglichen Konzentrationen ist Marfanil auch diesem Serum meist noch deutlich überlegen, wenn man das Serum s.c. in Dosen verabreicht, die noch keine Krämpfe erzeugen. Wie der folgende Versuch zeigt, entspricht einer gut verträglichen Serumdosis

Davon erhielten Mäuse 0,3 ccm in die Schenkelmuskulatur injiziert, die Muskulatur wurde zu verschiedenen Zeiten nach der Infektion bei behandelten und unbehandelten Tieren in Formol fixiert und histologisch untersucht. Die erste Behandlung erfolgte 1 Stunde nach der Infektion, indem die Tiere pro 20 g 10 ccm 4%ige Marfanil-Lösung per os erhielten, eine weitere gleichartige Behandlung erhielten die Tiere 7 Stunden und 23 Stunden nach der Infektion. 4 Stunden nach der Infektion fand sich im Bereich des Stichkanals und in der Umgebung ein Ödem, am Pande des Stichkanals einige Leukozyten. Bei einigen nichtbehandelten Kontrolltieren sind schon zu dieser Zeit Keime durch den Leukozytenwall in das zellarme Ödem zwischen den angrenzenden Muskelfasern vorgedrungen. 8 Stunden nach der Infektion hat sich bei den nichtbehandelten Kontrolltieren schon ein gewaltiges Ödem entwickelt in dessen Bereich zwischen nekrotischen Muskelfasern zahlreiche Keime liegen, nur noch wenige Leukozyten. Bei den Marfanil behandelten Mäusen fanden wir 4 und 8 Stunden nach der Infektion weder nekrotische Muskelfasern noch Keime in der Umgebung des Stichkanals. 24 Stunden nach der Infektion haben sich bei den Kontrollen das Ödem und die Nekrose der Muskelfasern noch weiter entwickelt, überall massenhaft Keime, fast keine Leukozyten mehr.

Bei einigen mit Marfanil behandelten Tieren findet man zu dieser Zeit in der Umgebung des Stichkanals einige Keime und einzelne nekrotische Muskelfasern, jedoch ist die Ausbildung des Prozesses unvergleichlich geringer als bei den Kontrollen. Bei anderen Marfanil behandelten Tieren fanden sich zwischen den Muskelfasern überhaupt keine Bazillen mehr, vielleicht Bazillentrümmer.

Auch bei den im Vergleich zu Marfanil mit Prontalbin oder Ultron O behandelten Tieren ist eine Hemmung des Fortschreitens der Infektion vorhanden, vor allem eine bessere Abriegelung des Stichkanals durch einen Leukozytenwall. Während aber in diesem Versuch von den mit Prontalbin und Ultron O behandelten Tieren 24 und 48 Stunden nach der Infektion kein Tier mehr lebte, waren fast alle mit Marfanil behandelten Tiere noch am Leben. 72 Stunden nach der Infektion fanden sich bei den mit Marfanil behandelten Tieren zwar schon nur vereinzelte nekrotischen Muskelfasern, nur spärlich Bazillen und Bazillentrümmer. Bei den mit Marfanil erfolgreich behandelten Tieren die 9 Tage nach der Infektion untersucht wurden, fanden sich keine Bazillen in den Stichkanal, waren Leukozyten eingewandert in der Umgebung des Stichkanals ein Granulationsgewebsswall und nur gut erhaltene Muskulatur.

In anderen Versuchen fanden wir bei der mit Pararäusbrand intra-muskulär infizierten Maus schon wenige Stunden nach der Infektion noch reichlich nekrotische Muskelfasern im Bereich des bazillenhaltigen Odems, besonders dann wenn wir frische anaerobe Leberbouillonkulturen ohne Zusatz von Agar verwendeten. Bei den mit Marfanil behandelten Mäusen war auch in die ersten Versuchen 8 und 24 Stunden nach der Infektion keine Nekrose der Muskelfasern zu beobachten, um den Stichkanal herum fand sich meist eine mehr oder weniger starke leukozytäre Infiltration und eine Phagozytose der Bazillen.

Hatte man zur Kennzeichnung des Stichkanals Tusche injiziert, so zeigte sich bisweilen bei den mit Marfanil behandelten Tieren eine besonders auffällige Tusche-speicherung im Bereich des Stichkanals ein Beweis für die Mitwirkung histiozytärer Zellen bei dem Heilungsprozeß. Wurde mit weniger wirksamen Substanzen behandelt als mit Marfanil z. B. mit Prontalbin so wurde der auch bei diesen Tieren sich anfänglich bildende Leukozytenwall von den Bazillen durchbrochen und es kam doch noch zu einer fortschreitenden Infektion. Bei den erfolgreich behandelten Tieren setzte nach 3—4 Tagen eine Granulationsgewebsbildung im Stichkanal ein nach einigen weiteren Tagen waren außer einigen in chege peicherten Zellen meist keine Bazillen mehr nachweisbar.

Überstehen hin und wieder vereinzelt Kontrollen die Infektion so ist der Heilungsablauf im wesentlichen derselbe wie bei den erfolgreich behandelten Tieren. In anderen Fällen findet man bisweilen noch lange Zeit nach der Infektion in abgekapselten Abszessen Bazillen; auch bei serumbehandelten Tieren findet man manchmal dasselbe Bild.

Auch beim Menschen konnten ähnliche Verhältnisse vorliegen. Die Beobachtung erscheint mir von Bedeutung, weil von solchen Herden aus bei später noch notwendig werdenden Operationen unter Umständen eine neue Infektion ausgehen könnte. In solchen Fällen wird man zur Sicherung zweckmäßig kurz vor und einige Zeit nach dem operativen Eingriff noch einmal Marfanil evtl. in Kombination mit polyvalentem Gasödemserum verabreichen.

Im Pararanschbrand Versuch vom 7. IX. 39 wurden 2 ccm einer 15 stündigen Pararanschbrand Kultur mit 48 ccm Agar von 40°C gemischt dazu wurden 80 Tropfen Tusche gesetzt um den Stichkanal zu kennzeichnen. Die Tiere erhielten 0,8 ccm des infizierten Agars intramuskulär in den rechten Hinterschenkel injiziert.

Die Tiere wurden 1, 7 und 23 Stunden nach der Infektion behandelt und zwar vergleichend mit Prontalbin, Neo Ultron, Ultron C, Marfanil und polyvalentem Gasödemserum. Von P. A. und Marfanil erhielten die Tiere 1 ccm einer 4%igen wässrigen Suspension resp. Lösung per os von Neo Ultron und Ultron C 1 ccm einer 10%igen wässrigen Suspension per os von dem unverdünnten Serum wurden 0,5 ccm subkutan verabreicht.

Überlegene Wirkung erwies auch in diesem Versuch das Marfanil. Während Prontalbin und die Ultron Präparate trotz teilweise höherer Dosierung nur eine Verzögerung der Infektion ergaben wurden allein die mit Marfanil per os behandelten Tiere geheilt. In diesem Versuch war die Anzahl der injizierten Keime geringer als in den vorhergehenden Versuchen daher war die zelluläre Reaktion bei den mit Marfanil behandelten Tieren 24 Stunden nach der Infektion auch nur gering.

Die Marfanil Wirkung entspricht mindestens der eines hochwertigen monovalenten Serums gegen Pararanschbrand das in 1 Kubikzentimeter 1000 Behring Einheiten resp. 333 IE enthält. In höheren, aber noch gut vertraglichen Konzentrationen ist Marfanil auch diesem Serum meist noch deutlich überlegen wenn man das Serum s. c. in Dosen verabreicht die noch keine Krämpfe erzeugen. Wie der folgende Versuch zeigt, entspricht einer gut vertraglichen Serumdosis

	24 Stunden nach der Infektion	Endgültig
von 12 Kontrollmäusen	1	0
" 12 mit Marfanil behandelten Mäusen		
6% 0.2 ccm pro 20 g per os	4	2
0.6 " " 20 g "	4	2
1.0 " " 20 g "	4	4
	12	8

In einem weiteren Versuch überlebten endgültig

von 12 nichtbehandelten Kontrollmäusen	0
von je 4 Mäusen die Marfanil 6% 0.2 ccm pro 20 g erhielten	3
" 4 " " 6% 0.5 " 20 g "	3
" 4 " " 6% 1.0 " 20 g "	4
	10

Auch bei der experimentellen Fraenkel Infektion erwies sich wie bei der experimentellen Pararauschbrandinfektion Marfanil dem Prontalbin, Uliron C, Sulfapyridin und anderen geprüften Sulfonamidverbindungen als eindeutig überlegen.

Fraenkel Versuch vom 18 I 1940

	Anzahl der Tiere	Dosis pro 20 g Maus	Es leben 24 Std. nach der Infektion	Es bleiben am Leben
Kontrollen	20		1	0
Polyvalentes Gasodemverum	10	0.5 ccm per os	10	10
Marfanil 0.6% per os	10	1.0	2	1
0.6% "	10	1.0 "	10	8
Sulfapyridin 0.6% "	10	1.0 "	1	0
0.6% "	10	1.0 "	4	0
Prontalbin 0.6% "	10	1.0 "	1	0
0.6% "	10	1.0 "	1	0
Uliron C 0.6% "	10	1.0 "	1	0
0.6% "	10	1.0 "	0	0

Erfolge bei experimentellen Fraenkel Gasbrandbazillen Infektionen mit verschiedenen Sulfonamiden hat auch Rieder beschrieben. Einer mit Pararauschbrand und Fraenkelschen Gasbrandbazillen infizierten Ziege gab Etolz insgesamt 510 ccm Marfanil 5% innerhalb von 4 Tagen. Am Abend des 2 Tages war das Tier fast moribund, am 3 Tage trat erhebliche und anhaltende Besserung ein.

Durch zusätzliche Gaben von monovalentem Fraenkel Serum ließ sich die Wirkung der Sulfonamidgaben meist deutlich verbessern.

Entsprechende Versuche wurden wiederholt, indem bei sehr schweren Fraenkel Infektionen nicht nur das monovalente Fraenkel Serum verabreicht

von 0,2 ccm etwa 1 ccm einer 0,6%igen Marfanilösung: Marfanil 6% per os in Dosen von 0,2—1 ccm pro 20 g Maus verabreicht, war dem Serum deutlich überlegen

Pararäuschbrandkultur,

1 400 03 ccm intramukulär, 1mal behandelt, 1 Stunde nach der Infektion

	Anzahl der Tiere	Es leben 24 Std nach d Infektion	Es bleiben am Leben
Kontrollen	12	0	■
Pararäuschbrandserum monovalent s c	12	4	■
Marfanil 0,6% per os	12	4	2
Marfanil 6% per os	12	11	10 ¹

Gasbrand Fraenkel Versuch vom 20 VII 1939

Stark gasbildende anaerobe 3stündige Kultur in Leberbouillon 1:50 verdünnt mit 5%iger Mucinlösung 0,3 ccm intramuskulär ins Hinterbein
3mal behandelt, 1 Stunde 5¹/₂ und 22 Stunden nach der Infektion

	Anzahl der Tiere	Es überleben am 27 VII 39	%
Kontrollen	20	6	= 30
Gasödemserum monovalent I D s c	10	9	= 90
Marfanil 0,4% per os	10	8	= 85
4% "	10	9	
Marfanil 0,4% "	10	8	= 85
4% "	10	9	
Marfanil 0,4% s c	10	6	= 70
4% "	10	8	
Prontalbin 0,4% per os	10	5	= 25
4% "	10	0	
1% " "	10	1	= 10
10% " "	10	1	

Bei Infektionen mit dem *Fraenkelschen Gasbazillus* erweist sich Marfanil meist nicht ganz so wirksam wie das monovalente Fraenkel Gasödemserum I D der Behring Werke, immerhin konnten zuweilen doch so günstige Ergebnisse wie sie der vorstehende Versuch zeigt, erzielt werden

Von der 0,4%igen und ebenso von der 4%igen Lösung erhielten je ■ Tiere 0,1 0,2 0,3 0,5 1,0 ccm pro 20 g Körpergewicht.

In 6%iger wässriger Suspension wirkte Marfanil auch bei den Fraenkel Infektionen meistens deutlich besser als in geringeren Konzentrationen. So überlebten z B in einem Versuch

höheren Dosen auch diese Mischinfektion günstig beeinflusste, noch besser wirksam waren Mischungen von Marfanil und gut streptokokkenwirksamen Sulfonamidverbindungen

Fraenkel Kultur 1 200 gemischt mit Streptokokkenkultur W 1 100

0,5 ccm des Gemisches intramuskulär behandelt etwa 1 1/2 Stunden nach der Infektion

	Anzahl der Tiere	Es leben 48 Std nach der Infektion
Kontrollen	16	0
Marfanil 4% 0,5 ccm	4	1
10	4	4
Gasödemserum monovalent ID 0,3 s c	4	0
Frontalbin + Marfanil aa 4% 0,5 per os	4	3
10	4	4
Neo Uron + Marfanil aa 4 / 0,5	4	4
10	4	4

Bei der *Novy Infektion* der Maus ist die Wirkung des Marfanil am geringsten. Hier ist auch das histologische Bild der Infektion anders als bei der Pararauschbrand und Fraenkel Infektion. Bei der Novy Infektion zerfallen die Muskelfasern oft schon, ehe man eine Vermehrung der injizierten Bazillen sieht. Die Muskelfasern zeigen nicht selten einen Zerfall durch eigenartige Querspaltung. Zu der Schädigung der Muskelfasern genügt offenbar oft schon das Freiwerden von Giften aus den injizierten Bazillen. Die histologischen Beobachtungen sprechen für eine besonders hohe Giftbildung bei dieser Infektion. Das polyvalente Gasödemserum wirkt bei der Novy Infektion

	Anzahl der Tiere	Es leben 48 Std nach d Infektion	Es leben 72 Std nach d Infektion	Es bleiben am Leben
Kontrollen	20	5	1	0
Marfanil 0,6 % s c	10	4	3	6
0,6 % per os	10	5	0	
6 % s c	10	4	1	
6 % per os	10	7	3	
Polyvalentes Gasödemserum 0,2 ccm s c	10	9	8	6
Marfanil per os 0,6 %	10	10	10	10
+ Serum 0,2 ccm s c				
Marfanil 6 % per os	10	8	7	7
+ Serum 0,2 ccm s c				

wurde sondern auch das polyvalente Serum sowohl allein als auch in Kombinationen mit den chemotherapeutischen Substanzen. Auch hier zeigte sich daß die besten Resultate durch Kombination von Marfanil und der subkutanen Darreichung von polyvalentem Gasodemserum erreicht werden

	Anzahl der Tiere	Es überleben 24 Stunden nach der Infektion
Kontrollen	10	2
Marfanil per os	10	10
Marfanil per os + polyvalentes Serum s c	10	10
Marfanil per os + monovalentes Serum s c	10	10
Monovalentes Serum ID	10	10
Polyvalentes Gasodemserum	10	9

Endgültig geheilt wurden in diesem Versuch aber weder die mit Marfanil noch die mit dem Serum behandelten Mäuse, sondern nur diejenigen, die Marfanil per os und zusätzlich subkutan Serum, und zwar entweder das monovalente oder polyvalente Serum erhalten hatten

An Fraenkel Bazillen aus gasodeminfizierten Mäusen, die mit Marfanil behandelt worden waren sahen wir zuweilen die auffälligsten Degenerationserscheinungen. Die Länge der Bazillen hatte um ein mehrfaches zugenommen, die Bazillen waren ungleich dick, an den Enden zuweilen spitz, der Bazillenleib eingeschnürt, körnchen und Vakuolen enthaltend.

Stephenson und Ross fanden, daß P A und S P Mäuse gegen eine geringe Zahl todlcher Dosen des *Bacillus perfringens* (Fraenkel) schützen konnten. Gerettet wurden nur Tiere mit nicht zu starker Infektion. Das Serum war besser wirksam. Die besten Erfolge ergab auch in diesen Versuchen die Kombination der chemotherapeutischen mit der Serumbehandlung. Legroux gab bei Kaninchen, denen der zerstörte Adduktormuskel des Oberschenkels mit Fraenkel Keimen infiziert worden war P A lokal. Namentlich nach mehrmaliger Lokalbehandlung durch Aufstreuen des Pulvers war ein deutlicher therapeutischer Effekt nachweisbar.

Longacre und Honold stellten bei Meerschweinchen, die mit Fraenkel Bazillen infiziert waren eine Verzögerung des Infektionsablaufs durch Verabreichung von Sulfathiazol und Sulfamethylthiazol fest.

Da möglicherweise nicht selten Gasbrandinfektionen kombiniert mit anderen Wundinfektionen auftreten, verwendeten wir auch Mischkulturen von Gasbranderreger und hämolytischen Streptokokken und führten dann bei diesen Mischinfektionen chemotherapeutische Behandlungen durch. Es zeigte sich dabei daß Marfanil allein in

Muskelwunden bei Kaninchen infiziert mit 18stündiger Kultur des Novy Stammes Zeißler P₁

	Anzahl der Tiere	Es leben 24 Std nach der Infektion	Es leben 48 Std nach der Infektion
1 Kontrollen	10	0	0
2 Serum 1 ccm pro kg i v sofort nach der Infektion	10	10	10
3 Serum 1 ccm pro kg i v 3 Stunden nach der Infektion	10	■	■
4 Marfanil 1 g pro kg per os + Serum 1 ccm i v sofort	10	10	10
5 Marfanil 1 g pro kg per os sofort + Serum 3 Stunden nach der Infektion	10	10	9

suchungen mit Erdinfektionen von Wunden, bei denen eine nähere Bestimmung der in den Erdproben vorhandenen Keime nicht stattgefunden hat, an, daß es unter den natürlichen Bedingungen des Friedrichschen Versuches unzweifelhaft gelingt eine prophylaktische Wirkung gegen die Gasbrandinfektion zu erzielen. Nach den Ergebnissen von Schreus bei dieser Versuchsanordnung war das 4 Amino 4 ureidodiphenylsulfon besonders wirksam. Es zeigte sich, daß die Exzision von mit Gartenerde verschmutzten Wunden in über 80% Heilung bringt, wenn sie bis zur 6 Stunde nach der Verletzung erfolgt. Lag die Verletzung 8 oder 9 Stunden zurück, so ist der Heilerfolg mit 36 bzw. weniger als 30% angegeben. Bei späterer alleiniger chirurgischer Behandlung starben durchweg alle Tiere an Gasödem. Wenn auch über die 6-Stunden-Grenze hinaus noch gute Effekte zu erzielen sind, so kann das nach Schreus nur seinen Grund in der geringen Infektiosität der Erde haben, die in Düsseldorf geprüften Erdproben zeigten im Verlauf eines halben Jahres keine wesentlichen Schwankungen an Tetanus- und Gasödemerreger.

In späteren Versuchen berichteten Schreus und Schummer über die Prüfung weiterer Sulfonamide bei der gleichen Versuchsanordnung, u. a. einiger Paraaminobenzol-sulfonamido-Thiodiazole von denen V. K. 57 als besonders wirkungsvoll bezeichnet wird. Es ist ohne Zweifel, daß alle diese Sulfonamide eine gewisse Wirkung gegenüber Gasödemkeimen entfalten und daß es in der Praxis viel besser wäre, wenigstens eine die er Verbindungen anzuwenden als keine. Aber gegen die von Schreus gewählte Versuchsanordnung mit einer unkontrollierten Bakterienflora waren ernstliche Bedenken geltend zu machen, solange man die Wirksamkeit der Sulfonamide nicht für jeden einzelnen der für den Menschen wichtigen Gasödem

gut, in mehrfachen Versuchen wurde die Wirkung des Serums noch deutlich übertroffen durch Kombination von Marfanil per os und polyvalentem Gasodemserum subkutan

So zeigte sich beispielsweise bei Mäusen, die mit 0,3 ccm einer 12stündigen Leberbouillonkultur des Novy Stammes Zeißler P₁ infiziert worden waren, das vorstehende Ergebnis (S 39 unten)

In einem Versuch an Kaninchen, bei denen in eine Muskelwunde ein mit Novy Bazillen gleichmäßig infiziertes Tuchstückchen von 1 qcm eingelegt worden war, zeigte sich folgendes Ergebnis

	Anzahl der Tiere	Es leben 24 Std nach d Infektion	Es leben 48 Std nach d Infektion	Es wird endgültig geheilt
Kontrollen	4	1	0	0
Prontalbin/Marfanil 9 1 lokal + Marfanil 1 g pro kg per os }	6	5	1	0
Polyvalentes Gasodemserum 1 ccm pro kg i v	2	2	2	0
Prontalbin/Marfanil 9 1 lokal + Marfanil 1 g pro kg per os + Polyval Gasodemserum }	2	2	2	2

Marfanil resp Gasodemserum allein verlängerten zwar das Leben der Tiere heilten sie aber nicht endgültig In diesem Versuch überlebten nur diejenigen Tiere, die gleichzeitig Marfanil und Serum erhielten

In anderen Versuchen ergab sich, daß das Gasodemserum zwar noch imstande war das Leben der Tiere zu retten, wenn es sofort im Anschluß an die Infektion in großen Dosen — 1 ccm pro kg intravenös — verabreicht wurde 3 Stunden nach der Infektion angewendet war jedoch die intravenöse Gabe selbst so hoher Serumdosen bei den meisten Tieren schon ohne Erfolg während das Serum auch 3 Stunden nach der Infektion noch Heilerfolge ergab, wenn die Tiere sofort im Anschluß an die Infektion lokal mit dem Pulver Prontalbin/Marfanil 1 behandelt worden waren und außerdem noch per os Marfanil erhalten hatten Ein solches Vorgehen kann in der Praxis von Wert sein, da die Marfanilanwendung sofort nach der Verletzung immer in einfachster Weise möglich ist, hingegen nicht eine intravenöse Infusion großer Serummengen

Gegenüber Novy Infektionen sind nur keine experimentellen Befunde aus der Literatur bekannt, nur mit Marfanil (= Mesudin) ist auch von Schoop und Stolz eine geringe Wirkung beschrieben worden Schreus gibt als das Ergebnis seiner experimentellen Unter

binerte Darreichung von Marfanil in ausreichenden Dosen lokal oder per os angewendet, mit der intravenösen Darreichung des höchstwertigsten polyvalenten Gasödemserums absolute Notwendigkeit Marfanil ist bei der Pararanschbrandinfektion der subkutanen Verabreichung polyvalenten Gasödemserums eindeutig überlegen gegenüber der Fraenkel Infektion kann man mit Marfanil allein meist nicht den selben guten Erfolg erzielen wie mit dem monovalenten Gasödemserum. Hingegen gibt Marfanil kombiniert mit monovalentem oder polyvalentem Serum bessere Ergebnisse als Serum allein. Da nur selten Gelegenheit sein dürfte das spezifische monovalente Serum zu verabreichen, da ja häufig Mischinfektionen mit mehreren Gasbranderreger vorliegen und eine genügend rasche bakteriologische Diagnose niemals zu stellen ist dürfte die Kombination von Marfanil + polyvalentem Serum stets zweckmäßiger sein als die Verabreichung nur eines monovalenten Serums. Gegenüber dem Novy Bazillus und Bacillus histolyticus wirkt schon das polyvalente Serum gut, besser als Marfanil oral. Durch eine Kombination von Marfanil + polyvalentem Serum wäre also auf jeden Fall eine gute Wirkung gegenüber den vier wichtigsten Gasbrandern zu erreichen: 1 dem Fränkel Welch Bazillus, 2 dem Pararanschbrandbazillus, 3 dem Novy Bazillus, 4 dem Bacillus histolyticus.

Marfanil entfaltet in Plattenkulturen, die mit diesen Erregern beimpft waren eine deutliche Hemmungswirkung hat also andere Angriffspunkte als das antitoxische Serum. Aus diesem Grunde ist eine wertvolle Ergänzung der Gasbrandtherapie durch Marfanil zu erwarten.

Auch intraperitoneale Infektionen mit Gasbrandbazillen haben wir durchgeführt um das Schicksal der Bazillen im Bauchexsudat der infizierten Tiere zu verfolgen. Dabei ergab sich bei allen Gasbrandkeimen die bemerkenswerte Tatsache daß einzelne der Bazillen auch bei nichtbehandelten Tieren phagozytiert werden und es zu einer Abnahme der freien Bazillen im Bauchexsudat kommt. Aber trotz der anfänglichen Phagozytose erliegen die Tiere der Infektion¹⁾. Anders bei den mit Marfanil behandelten Tieren hier treten Degenerationen der injizierten Bazillen auf und diese werden nunmehr phagozytiert und restlos verdaut.

Außerdem ließ sich im Experiment zeigen, daß Prontalbin Ultron (und besonders Marfanil in gasbrandinfizierte Wunden eingebracht auch einen lokalen Hebungserfolg bedingen können. Gut bewahrten

¹⁾ Bei intraperitonealen Infektionen müssen allerdings sehr viel mehr Bazillen als bei intramuskulärer Infektion verwendet werden damit die Tiere erkranken ein Zeichen für die bessere zelluläre Abwehrreaktion in der Bauchhöhle.

keime exakt nachgewiesen hatte. Viele dieser Keime, die in gedüngter Gartenerde vorkommen, spielen für den Menschen gar keine Rolle, sind aber unter Umständen für den Ablauf der Infektion beim Versuchstier nicht bedeutungslos. Bei der Bekämpfung der Wundinfektion des Menschen haben wir es in allererster Linie mit den Streptokokken, Staphylokokken und Gasödemkeimen zu tun. Der Einwand, daß bei der Infektion mit reinen Gasödemstämmen nicht wie bei natürlichen Infektionen auch Sporen in die Wunden eingebracht wurden, hat keine Geltung, Pararauschbrandinfektionen durch Kulturen mit und ohne Sporen werden beispielsweise von Marfanil in gleich günstiger Weise beeinflusst, denn die Sporen keimen im infizierten Tier ja nach kurzer Zeit aus und werden so dem Angriff des Marfanil zugänglich, oft schon, ehe sie voll zur Entwicklung oder gar Vermehrung kommen.

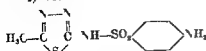
In eigenen Versuchen mit reinen Gasödemstämmen, z. B. Infektionen mit Pararauschbrandbazillen, fanden wir das 4-Amino-4-urei-dodiphenylsulfon, VK 53¹⁾ und VK 57¹⁾ und andere Sulfonverbindungen erheblich weniger wirksam als Marfanil.

Long hat berichtet, daß Sulfadiazine (2-Sulfanilamidopyrimidin) bei experimentellen Infektionen mit dem Fraenkel-Bazillus dem SP und Sulfathiazol überlegen ist, dem Marfanil ist — nach unseren Untersuchungen unterlegen.

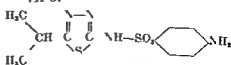
Auch bei der Infektion mit dem *Bacillus histolyticus* ist sowohl am infizierten Tier als auch mit der Blutplattenmethode eine Wirkung mit Marfanil und mit Uchron C nachweisbar. Es gelang z. B. Meerschweinchen, die intramuskulär mit *Bacillus histolyticus* infiziert und 1, 7 und 25 Stunden nach der Infektion per os mit Marfanil behandelt waren, wesentlich länger als die Kontrollen am Leben zu erhalten und zum Teil sogar zu heilen.

Zusammenfassend gewann ich aus unseren experimentellen Untersuchungen über die Chemotherapie der Anaerobierinfektionen die Überzeugung, daß therapeutisch mit Marfanil beachtliche praktische Erfolge zu erzielen sein mußten, was die Praxis inzwischen bestätigt hat. Insbesondere halte ich eine Kombination von Marfanil mit dem polyvalenten Gasödemserum für zweckmäßig und zwar schon die prophylaktische Gabe bei jeder erdverschmutzten Muskelwunde bei schon ausgebrochenem klinisch feststellbarem Gasödem ist die kom-

1) VK 53



VK 57



zierten Tüchresten bei Mäusen und Meerschweinchen kann man durch kombinierte lokale und orale Behandlung Erfolge erzielen. Bei intramuskulärer Injektion von Tetanuskulturen in großer Menge waren die Ergebnisse jedoch nicht überzeugend. Hier dürfte die mitinjizierte Toxinmenge schon zu groß sein, selbst wenn alle Bazillen noch allmählich vernichtet würden. Auch Mayer hat über gewisse experimentelle Erfolge mit Sulfonamiden bei Tetanusinfektionen berichtet. Bei lokaler Anwendung von Marfanil und Marfanil B bei erdinfizierten Muskelwunden beobachteten wir bei stark Tetanus sporenhaltigen Erden, z. B. Erdproben aus Smolensk, vielfach, daß trotz hoher Tetanusserumgaben (1 ccm pro kg Körpergewicht s. c.) Tiere nach mehreren Tagen einer Tetanusinfektion erlagen, hingegen diejenigen Tiere, die das schwerlösliche Marfanil B in ihre Wunden lokal eingestreut erhalten hatten, sämtlich vom Tetanus verschont blieben. Marfanil B war in dieser Hinsicht stets sicherer wirksam als das leicht lösliche salzsaure Salz des Marfanil, das rasch resorbiert wird und nach der Resorption wahrscheinlich noch vorhandenen Tetanus sporen das Auskeimen ermöglicht.

Um beim Menschen Erfolge mit Marfanil erzielen zu können, muß angestrebt werden, sobald als möglich nach der Verletzung einen hohen Blutspiegel des Medikaments zu erreichen, da nach ausgedehnten Erfahrungen die Entwicklung der Anaerobier in Gegenwart von 1:10000 bis 1:20000 Marfanil in der Blutplatte verhindert wird, wenn die Zahl der eingesetzten Keime nicht von vornherein allzu groß ist. In der Praxis dürfte jedoch eine so große Zahl von Keimen, wie wir sie experimentell verwendeten, wohl niemals primär in eine Wunde gelangen. Es gibt bisher keine Sulfonamidverbindung oder andere Substanzen, die in der Lage waren, eine gleiche Wirkung wie das Marfanil in optimalen Blutnährboden zu entfalten, ohne dabei die Leukozyten und Histiozyten in ihrer für die Infektionsabwehr so wichtigen phagozytären Funktion zu schädigen. Voraussichtlich wird das in der Praxis angestrebte Ziel zur Bekämpfung der Gasbrandinfektionen am besten dadurch erreicht werden, daß man eine Anfangsdosis von 2 g Marfanil per os und vielleicht noch darüber verabreicht und darauffolgend im Abstand von 4–8 Stunden jeweils erneut 1 g Marfanil per os, ohne Unterbrechung, Tag und Nacht, zum mindesten bis zum Zeitpunkt der sachgemäßen chirurgischen Versorgung und 1–2 Tage darüber hinaus. Das Einlegen einer einzigen größeren Pause während des ersten Behandlungsstoßes könnte unter Umständen schon verhängnisvoll werden, da die Gasödembazillen sich außerordentlich rasch vermehren und durch ein vorzeitiges Aussetzen der Behandlung ein schon einmal erreichter Erfolg noch verloren gehen kann. Vielleicht kommt man bei prophylaktischer Darreichung möglichst sofort nach der Verwundung bei der Einwirkung einer

sich Gemische von Prontalbin/Marfamil, sie sind zur lokalen Wundbehandlung auch für Menschen geeignet, die Gasbrandkeime und Streptokokken in den Wunden haben. Zur Steigerung der Wirkung gegenüber Gasödemkeimen kann man den Gehalt des Wundpulvers an Marfamil vermehren, zur Erhöhung der Staphylokokkenwirkung kann man dem Gemisch noch 10–20% Sulfathiazol zufügen. Die therapeutische Anwendung des Serums wird damit aber keineswegs überflüssig, wie wir noch bei den Betrachtungen über den Wirkungsmechanismus dieser Substanzen sehen werden.

Bei intraperitonealen Infektionen von Mäusen mit *Tetanusbakterien* ist man bisweilen erstaunt, wie rasch auch ein normaler Organismus mit den Keimen fertig wird. 24 Stunden nach der intraperitonealen Infektion sind oft fast sämtliche Bazillen aus dem Exsudat verschwunden. Als Zeichen der hohen natürlichen Abwehrleistung findet man dann zahlreiche große Monozyten und Übergangsformen, in einzelnen dieser Monozyten noch Reste phagozytierter Bazillen.

Um bei Mäusen auswertbare Vergleichsversuche mit der *Tetanusinfektion* durchführen zu können, hat sich uns eine im folgenden skizzierte Anordnung der Versuche bewahrt.

Eine 16stündige anaerobe Kultur auf Leberbouillon wird mit 5% Mucin vermischt. In diese Kultur werden eine Stunde lang Streichholzstäbchen eingelegt und dieselben unter die Rückenhaut von Mäusen geschoben mit geringer Verletzung der Muskulatur. Nach 1 Stunde Einwirkung wird die verletzte Stelle mit einer kleinen Messerspitze der im folgenden angegebenen Substanzen bestreut und die Wunde mit Kollodium verschlossen.

	Anzahl der Tiere	Fs leben 48 Std nach der Infektion	Fs leben 3 Tage nach der Infektion
Kontrollen	10	0	0
Ultron C	5	0	0
P A	5	1	1
Marfamil	5	3	1

Erhielten die Tiere außer der oben angegebenen Behandlung noch 0,3 ccm Serum subkutan so überlebten von den mit

Ultron C behandelten	5 Tieren	4	4
I A	5	2	2
Marfamil	5	5	5
Serum allein	5	0	0

Eine gewisse Wirkung entfaltet Marfamil also auch gegenüber der Tetanusinfektion, so daß vielleicht auch hier beim Menschen mit einem Nutzen der Marfamilverabreichung zu rechnen sein dürfte, zumal — wie König mitteilte — trotz Wundausschneidung und vorbeugender Serumgabe ein tödlich verlaufender Wundstarrkrampf zur Entwicklung kommen kann. Auch nach dem Einbringen von inf

folgenden Tagen mindestens je 100 ccm Serum infundiert. Von der Wirksamkeit der prophylaktischen Gabe des Gasödemserums in der Form einer einmaligen Schutzdosis konnte sich Beyer nicht überzeugen, da ein Kranker der am Unfalltage 100 ccm Serum erhalten hatte trotzdem am dritten Tag einen schweren Gasbrand bekam. Die intravenöse Zufuhr großer Serummengen ist aber sowohl im Kriege als auch nach Unfällen im Frieden an Voraussetzungen gebunden, die oft nicht erfüllt werden können. Das neuerdings noch verstärkte polyvalente Serum der Behringwerke enthält in 50 ccm

20 000	int	Einh	anti perfringens
12 500	"	"	anti vibrio septique
10 000	"	"	anti oedematis
1 000	"	"	anti histolyticus

Die Einspritzung hat in der Dosis von 50 ccm intravenös zu erfolgen. Dabei ist zur Vermeidung eines Serumschocks folgendes unbedingt zu beachten

- 1 Vornahme der Seruminjektion in Narkose (zu Beginn der operativen Wundbehandlung) oder
- 2 subkutane Injektion von 1 ccm Serum 2—4 Stunden vor Applikation der Gesamtmenge um auf diese Weise eine Desensibilisierung zu erreichen oder
- 3 Infusion des Serums in 500—1000 ccm Kochsalzlosung der etwas Suprarenin zugesetzt wird. Die Infusion hat besonders im Anfang so langsam zu erfolgen daß für die gesamte Einspritzung 1—1½ Stunden gebraucht werden

Die intravenöse Einspritzung von Gasödemserum der Behringwerke ohne diese Vorsichtsmaßnahmen ist zu vermeiden. Bei festgestelltem Gasödem sind Wiederholungen der Serumgaben evtl 2mal im Tage bis zu einer Gesamtmenge von 400 ccm angezeigt. Subkutane oder intramuskuläre Injektionen sind wegen der verzögerten Wirkung möglichst zu vermeiden und nur im Notfall anzuwenden. Wegen dieser erschwerten Bedingungen, die für eine Serumanwendung zu beachten sind haben viele Chirurgen in letzter Zeit ihre Hoffnung auf die Chemoprophylaxe und Chemotherapie gerichtet (Konjetzny, Schönew). Die prophylaktische Wundbehandlung muß, wie Schönew mit Recht fordert, sich gegen alle überhaupt in Betracht kommenden Wundinfektionen richten und stets mit der Gefahr des Gasbrandes rechnen. Praktisch sind also alle Schußverletzungen als infiziert anzusehen. Löwen konnte schon 2 Stunden nach der Verletzung in 70 Wunden 32mal Streptokokken nachweisen. Nach anderen Mitteilungen wurden in frischen Schußwunden in 10—15% Streptokokken nachgewiesen nach 7 Tagen aber schon

Gasbrandinfektion befürchtet werden muß, mit kleineren Dosen aus, z. B. 3mal täglich 1 g Marfanil per os im Abstand von 8 Stunden, eine Tagesdosis, die nach Löhr erfolgreich bei etwa 100 Gonorrhoe-patienten 3—4 Tage lang verabreicht wurde und sich als sicher ohne schädliche Nebenwirkungen erwiesen hat. Unabhängig von der Marfanil-Verabreichung sollte wenigstens stets bei bereits ausgebrochener Gasbrandinfektion, wahrscheinlich besser auch schon prophylaktisch, bei schweren verschmutzten Trummerwunden gleichzeitig die Anwendung des polyvalenten Gasodemserums erfolgen, wie sie Löhr, Guleke, Bieling u. a. neuerdings empfohlen haben.

Die bisherigen Erfahrungen über die Therapie und Prophylaxe der Gasodeme können wir kurz folgendermaßen zusammenfassen:

„Die rechtzeitig vorbeugende operative Wundbehandlung ist das entscheidende Mittel, welches wir im Kampf gegen den Gasbrand besitzen (Schöne). Ähnlich haben sich auch Konjetzny und andere Chirurgen geäußert. Von einer primären Wundnaht bei Kriegsverletzungen wird heute wegen der erhöhten Wundinfektionsgefahr von fast allen Chirurgen abgeraten. Auch das Anlegen von elastischen Binden soll, wenn irgend möglich, wegen der erhöhten Gefahr einer Gasodeminfektion vermieden werden. Die Überzeugung, daß die alleinige chirurgische Behandlung nicht genügt, haben viele Kliniker ausgesprochen (Konjetzny u. a.). Dies geht auch aus den Zahlen der an Gasodem Verstorbenen des Weltkrieges 1914/18 hervor. Die Mortalität wurde mit 20—60% angegeben — insgesamt glaubt man, im deutschen Heer des Weltkrieges mindestens 100 000 Todesfälle auf die Gasodeminfektionen beziehen zu können.“

Das in Zusammenarbeit mit Zeißler, Löhr u. a. heute in Deutschland von den Behringwerken hergestellte *polyvalente Gasodemserum* kann mit den Seren, die im Weltkrieg hergestellt wurden, nicht mehr verglichen werden. Es ist wesentlich überlegen wirksam. Konjetzny, Löhr und viele andere Chirurgen heben die Notwendigkeit hervor, das Serum hochprozentig und in hohen Dosen zu verabreichen. Löhr empfiehlt bei einem festgestellten Gasodem Dosen bis zu 100 ccm Gasodemserum täglich intravenös, entweder in Narkose während der Operation oder als Tropfinfusion im Anschluß an die Operation. Die Gefahr des anaphylaktischen Schocks wird von Löhr als nicht sehr hoch angesehen. Die Beobachtungen über die lebensrettende Wirkung hoher Serumdosen konnten von Häberer nicht bestätigt werden. Neuerdings hat jedoch Beyer drei überzeugende Fälle von der Wirkung hoher Dosen des polyvalenten Gasodemserums der Behringwerke mitgeteilt, bei denen er in Form von intravenösen Tropfinfusionen insgesamt 800 resp. 1500 und 1650 ccm Serum zuführte. Das Serum war im Verhältnis 1:5 mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt worden. Am ersten Tage wurden 500 ccm Serum, an den

Nitti und Bloch haben bei experimentellen Brustverletzungen von Meerschweinchen, die mit Fraenkel Gasödembazillen (*Bac. perfringens*) infiziert wurden auch schon eine Wirkung des p Aminophenyl sulfonamid (= Prontalbin) beobachtet wenn sie dieses auf die Wunden aufstreuten. Am besten war die Wirkung, wenn sie außer Prontalbin 0,25 g/kg auch noch Gasödemserum verabreichten. Prontalbin wird nach eigenen Erfahrungen von den Marfanil Prontalbin Gemischen auch bei lokaler Anwendung bei gasödeminfizierten Wunden stets übertroffen.

Sowohl von dem Serum als auch von der Sulfonamidbehandlung, besonders derjenigen mit Marfanil können Erfolge erwartet werden, wenn ihre frühzeitige Anwendung in großen Dosen erfolgt. Um möglichst viele Wundinfektionen prophylaktisch oder therapeutisch erfolgreich angehen zu können, hat sich für die lokale Anwendung ein Marfanil Prontalbin Gemisch 1:9 als besonders zweckmäßig erwiesen für perorale Gaben Marfanil Prontalbin Tabletten, die je 0,25 g beider Substanzen enthalten. Auf Grund experimenteller und bisher klinisch gesammelter Erfahrungen dürfte sich als zweckmäßig für eine Behandlung infizierter Wunden folgendes Vorgehen empfehlen.

1. Beim Vorliegen einer infizierten bzw. infektionsgefährdeten Wunde werden dem Patienten möglichst frühzeitig 5–20 g des Marfanil Prontalbin Pulvergemisches in die Wunde eingestreut. Bei Verbandwechsel ist die lokale Behandlung zu wiederholen¹⁾. Die Behandlung erfolgt bei infektionsgefährdeten Wunden am besten sobald als möglich nach der Verletzung mindestens nach der chirurgischen Versorgung der Wunde. Zum Tamponieren empfiehlt es sich sterilen Mull dick mit Marfanil Prontalbin Puder zu bestreuen. Bei intraperitonealer Anwendung soll die Dosis von 5–10 g nicht überschritten werden.

2. Liegt die Gefahr einer Allgemeininfektion vor so empfiehlt es sich die örtliche Chemotherapie mit einer oralen Marfanil Prontalbin Therapie zu kombinieren. Als Tagesdosen kommen in Frage 3–6 g der Marfanil Prontalbin Mischtabletten. Sind diese nicht vorrätig, so gibt man jeweils 3mal täglich 1–2 Prontalbin oder Prontosil rubrum Tabletten à 0,5 g dazu dieselbe Menge von Marfanil Tabletten. Die Tabletten werden zweckmäßig mit etwas Milch Fruchtwasser Brei od. dgl. verabreicht am besten nach den Mahlzeiten. Die Höhe der Dosis richtet sich nach der Schwere des Falles.

3. Ist das Krankheitsbild von einer Gasödeminfektion beherrscht oder liegt sonst dringender Verdacht auf diese vor so erhält der Patient zunächst zusätzlich zu der örtlichen Chemotherapie möglichst frühzeitig 2 g Marfanil peroral und jeweils nach Schwere des Falles

¹⁾ Damit das MP Puder gut steubar bleibt ist es trocken aufzubewahren
Domgk u d Hele Chemothe per 241 ge

in 90%¹ Nach französischen und englischen Statistiken des Weltkrieges waren 70% aller tödlichen Wundinfektionen durch Streptokokken verursacht. Der Hauptkampf muß also den Streptokokken und den anaeroben Gasödembazillen als den wichtigsten Wundinfektionskeimen gelten. Die Ausbreitung der Gasödemerreger erfolgt noch wesentlich rascher als die der Streptokokken. Die Überschwemmung mit ihren Giften kann in Stunden zum Tode führen. „Was bei Tetanus in Tagen sich abspielt, kann bei Gasödem in Stunden verlaufen“ (Zeißler, Hans Schmidt). Diese Überzeugung haben wir auch auf Grund aller der von uns durchgeführten Untersuchungen gewonnen. Eine möglichst sofort an die Verletzung anschließende Behandlung bietet daher in E ganz andere Erfolgsaussichten als eine erst nach Stunden oder gar Tagen einsetzende.

Auf Grund unserer experimentellen Versuche mit den verschiedensten Gasödemern an verschiedenen Versuchstieren hat sich ergeben, daß an der Wirkung des heute verfügbaren Gasödemserums nicht der geringste Zweifel bestehen kann. Am besten wirkt es bei intravenöser Darreichung — bei Kaninchen in Dosen von 1 ccm pro kg Körpergewicht, Voraussetzung für den Erfolg ist die frühzeitige Darreichung genügender Dosen, die in den nächsten Tagen zu wiederholen sind, nach unseren Erfahrungen an Kaninchenversuchen mindestens 8—5mal. Findet die Behandlung 1 oder 2 Stunden nach der Infektion statt, führt sie in der Regel zum Erfolg, besonders bei Fraenkel und Novy Infektionen, setzt die Behandlung erst 3 oder 6 Stunden nach der Infektion ein, kommt sie oft schon zu spät. Die Wirkung des Marfanil ist am besten bei der Pararauschbrandinfektion. Bei der Fraenkel und Novy Infektion unterstützt das Marfanil die hervorragende Wirkung des Serums. Oft gelang es, 1 bis 2 Stunden nach der Infektion lokal mit Prontalbin Marfanil Puder bestreute Gasödem- und per os mit Marfanil behandelte Tiere auch dann noch zu heilen, wenn die Serumbehandlung bei diesen Tieren erst 3, manchmal erst 6 Stunden nach der Infektion erfolgte zu einem Zeitpunkt, zu welchem eine abschließliche Serumbehandlung keinen Heilerfolg mehr hatte. Französische Forscher haben bei der lokalen Behandlung experimenteller Gasödeminfektionen mit Prontalbin zum Teil noch bessere Erfolge beschrieben als wir selbst sahen, was wohl durch eine geringere Virulenz der von ihnen verwendeten Stämme zu erklären ist. Legroux ging in der Weise vor, daß er Kaninchen den langen Adduktoren muskel zertrümmerte und dann mit Gasödemkeimen infizierte. Große Mengen von Prontalbin, lokal aufgestreut, verlängerten das Leben der Versuchstiere gegenüber den nichtbehandelten Kontrollen um mehrere Tage. Mehrmalige Behandlungen führten zu endgültiger Heilung, namentlich dann, wenn bei der zweiten oder dritten Behandlung die bei der Infektion eingebrachten Fremdkörper wieder entfernt wurden.

Kaninchen in glatter Operationsschnittwunde im Rücken muskel mit Pararanschbrand haltiger Erde infiziert.

Behandlung anschließend an die Infektion je 2 Tiere erhalten 0,5 10 20g Sulfonamidpuder pro Tier lokal Diese Tiere erhielten kein Gasödemserum. In der mit Gasödemserum behandelten Gruppe erhielten je 2 Tiere 0,5 10 resp 1,5 ccm/kg Gasödemserum höchstwertig (Behring Werke) intravenös

	Anzahl der Tiere	Es leben 24 Std nach Infektion	Es leben 4 Wch nach Infektion
Kontrollen	6	0	0
Marfanil	6	0	3
Marfanil B (Naphthalin disulfo saures Salz)	6	6	6
Gasödemserum	6	2	0

Ein weiterer entsprechender Versuch hatte folgendes Ergebnis

	Anzahl der Tiere	Es leben 24 Std nach Infektion	Es leben 4 Wch nach Infektion
Kontrollen	6	0	0
Marfanil Frontalbin Puder (M P Puder 1 8)	6	6	0
Marfanil B (Naphthalin disulfo saures Salz)	6	6	6
Marfanil Puder 2009	6	6	6
10 T Marfanil (HCl Salz)			
15 T Marfanil B (Naphthalin disulfosaures Salz)			
75 T Frontalbin	6	3	0
Gasödemserum	6	3	0

Ratten intramuskulär am Rücken mit Pararanschbrandsporen haltiger Erde infiziert.

Einmal lokal behandelt 1 Stunde nach der Infektion Dosierung je 10 Tiere 50 100 und 200 mg pro 100 g Körpergewicht.

	Anzahl der Tiere	Es leben 24 Std nach der Infektion	Es leben 48 Std nach der Infektion	Es bleiben am Leben
Kontrollen	12	4	2	0
Marfanil B 50 mg	10	10	10	10
100 mg	10	10	10	10
200 mg	10	10	10	10

im Abstand von 4—6 Stunden, möglichst auch nachts, weitere 1 g Marfanil, d h 6—8 g pro Tag. Bei bereits ausgebrochenen Gasödeminfektionen ist die Chemotherapie in jedem Fall sobald als möglich durch die Anwendung des polyvalenten Gasödemserums „Behringwerke“ zu unterstützen. Als Mindestdosis sind 50—100 ccm pro Tag am besten intravenös zu injizieren. Bei gleichzeitiger Anwendung der Chemotherapie werden so große Gesamtserumdosen, wie sie Beyer anwendete (1500—1650 ccm), voraussichtlich nicht erforderlich sein. Entscheidend für den Erfolg ist aber der möglichst frühzeitige Beginn der Chemotherapie und Serumtherapie mit großen Dosen.

4 Die Chemotherapie darf in keinem Fall die als notwendig erkannten chirurgischen Maßnahmen verzögern oder verhindern, sie soll nur als zusätzliche Therapie zu den bisher als erfolgreich anerkannten chirurgischen Maßnahmen Anwendung finden. Es empfiehlt sich, die orale und lokale Chemotherapie nicht länger als 1 Woche pausenlos durchzuführen.

„Die sachgemäße chirurgische Wundbehandlung in Verbindung mit der Marfanil-Prontalbin-Behandlung und der Serumbehandlung scheint mir nach meinen bisherigen Erfahrungen zur Zeit das beste Verfahren zur Bekämpfung der Wundinfektionskrankheiten zu sein“ (Konjetzny) (s. auch Haferland, Schneider, Bosse, W. Beyer, Eunike, Stapf, Wullrich, Möhlenbruch, Krueger, Reinhardt, Sturm, Goecke, Pürckhauer u. a.)

Bei richtigem, d h den im Experiment gemachten Erfahrungen angepaßtem Vorgehen kann man durch die kombinierte Anwendung des Marfanil und seiner Derivate bei den Gasödeminfektionen Wirkungen erwarten, die alles bisher Gesehene in den Schatten stellen. Wie entscheidend wichtig für das Erreichbare der Zeitfaktor ist, sei noch an einigen Beispielen dargestellt.

Nachdem wir in unseren Versuchen mit reinen Gasödemstämmen aus Kulturen die Grundlagen für eine Gasödemtherapie mit den Sulfonamiden geschaffen hatten, gingen wir dazu über, auch entsprechende Erdinfektionen mit Sporen durchzuführen. Hierbei zeigte sich, daß durch frühzeitige lokale Anwendung geeigneter Sulfonamide sogar die Wirkung des 1 v verabreichten Gasödemserums in der Regel noch weit übertroffen werden konnte. Bei den wiederum zunächst nur mit je einem Gasödemstamm durchgeführten Versuchen, sowie später mit Erden, die mehrere Gasödemstämme gleichzeitig enthielten, ließ sich beobachten, daß bei genügender Virulenz der auskeimenden Sporen es vollkommen gleichgültig war, ob man die Erde in eine Wunde mit traumatisch stark geschädigter Muskulatur einbrachte oder in eine glatte Schnittwunde. 24 Stunden nach der Infektion waren in der Regel bereits alle infizierten Tiere tot.

Behandlung 2 Stunden nach der Infektion

	Anzahl der Tiere	Es leben 1 Woche nach der Infektion
Kontrollen	8	0
Marfanil (HCl Salz)	6	1
Marfanil B (Naphthalin disulfosaures Salz)	6	2
Marfanil Puder 9209 (s. vorn)	6	2
	18	7

Bei Versuchen in denen die Behandlung sofort nach der Infektion erfolgt, steht die antibakterielle Wirksamkeit der Medikamente im Vordergrund und ist die antibakterielle Wirksamkeit des Marfanil am anschaulichsten zu demonstrieren. Je später die Behandlung erfolgt, um so dringlicher wird die zusätzliche Gasödemserumbehandlung zur Abbindung der schon produzierten Toxine.

Kaninchen in Rückenmuskelwunde mit Erde NIII infiziert, die die häufigsten und gefährlichsten Gasödemerreger Fraenkel Novy Pararauschbrand und Histolytikukskeime enthält.

	Anzahl der Tiere	Es leben 24 Std nach der Infektion	Es leben 8 Tage nach der Infektion	Es leben 14 Tage nach der Infektion	Es leben 3 Wochen nach der Infektion
Kontrollen	8	0	0	0	0
Gasödemserum höchstwertig 1 ccm/kg i v sofort n d I	4	1	0	0	0
Gasödemserum höchstwertig 1 ccm/kg i v 3 Std n d I	4	3	0	0	0
Wundausschneidung 6 Std n. d. Inf + Gasödemserum	8	3	0	0	0
Wundausschneidung 3 Std n. d. Inf + Gasödemserum	8	8	4	4	4

Lokalbehandlung mit Marfanil Pudern sofort nach der Infektion (Erde bleibt in der Wunde) und Verabreichung von Gasödemserum: v

M P Puder N 982	6	0	6	6	
M P Puder N 983	6	6	6	5	21
M P Puder 1 9	6	6	6	3	22
M P Puder P 55	6	6	6	6	

Lokalbehandlung mit Marfanil Pudern 3 Stunden nach der Infektion (Erde bleibt in der Wunde) und Gasödemserum: v

M P Puder N 982	6	6	6	4	
M P Puder N 983	6	6	6	6	13
M P Puder 1 9	6	6	4	2	17
M P Puder P 55	6	6	5	5	

Lokalbehandlung mit Marfanil Pudern 6 Stunden nach der Infektion (Erde bleibt in der Wunde) und Gasödemserum: v

M P Puder N 982	6	6	4	4	
M P Puder N 983	6	6	4	3	7
M P Puder 1 9	6	6	1	1	
M P Puder P 55	6	6	1	1	

Dosierung je 2 Tiere 0,5 10 15 g

Kaninchen in Rückenmuskelwunde mit Novy Sporen haltiger Erde infiziert

	Anzahl der Tiere	Es leben 24 Std nach der Infektion	Es leben 48 Std nach der Infektion	Es leben 3 Tage nach der Infektion	Es leben 1 1/2 Woche nach der Infektion
Kontrollen	6	1	0	0	0
Gasödemserum sofort n d V	6	6	3	1	0
Marfanil Puder 2309 (s vorn)	6	6	6	6	5

Gasödemserum je 2 Tiere 0,5 1,0 15 ccm/kg i v

Kaninchen in glatter Operationsschnittwunde mit Gigas haltiger Erde infiziert.

Je 2 Tiere nach der Infektion mit 0,5 1,0, 20g Sulfonamidpuder pro Tier behandelt. Die Tiere die Sulfonamidpuder eingestreut bekamen erhielten kein Gasödemserum. Dosierung des Gasödemserums höchstwertig je 2 Tiere 0,5 1,0 ccm/kg i v

	Anzahl der Tiere	Es leben 48 Std nach der Inf	Es leben 3 Tage nach der Inf	Es leben 1 Woche nach der Inf
Kontrollen	6	2	1	0
Gasödemserum höchstwertig	6	2	0	0
Marfanil Puder 2309 (s vorn)	6	6	6	6

In anderen Versuchen zeigten die Serumgaben aber auch bei den frühzeitig lokal behandelten Wunden ihre zusätzliche Wirkung deutlich namentlich bei besonders stark erdverschmutzten schwer infizierten Wunden so daß man hierbei auf die zusätzlichen Gaben des Gasödemserums in der Praxis möglichst nie verzichten sollte.

Wie sehr der Erfolg bei allen diesen Infektionen von dem Zeitpunkt der Anwendung der Marfanil Puder abhängt, zeigt der folgende Versuch einer Gigas Infektion noch einmal

Ratten i. m. mit Gigas haltiger Erde infiziert.

Inzision der Wunde 1 Stunde resp 2 Stunden nach der Infektion und dabei Einpuderung von Marfanil Puder. Dosierung je 2 Tiere 50 100 200 mg

	Anzahl der Tiere	Es leben 1 Woche nach der Infektion
--	------------------	-------------------------------------

Behandlung 1 Stunde nach der Infektion

Kontrollen	6	0
Marfanil (HCl Salz)	6	5
Marfanil B (Naphthalin disulfosaures Salz)	6	5
Marfanil Puder 2209 (s vorn)	6	6

18

16

	Anzahl der Tiere	Es leben 24 Std nach der Infektion	Es leben 8 Tage nach der Infektion	Es leben 14 Tage nach der Infektion	Es leben 3 Wochen nach der Infektion
M P Puder N 98°	5 (1 N 4)	5	5	■	5
M P Puder N 983	6	6	6	6	■
M P Puder 1 9	6	6	6	6	■
M P Puder P 55	6	6	6	6	6

Im Prinzip entsprechende Ergebnisse haben wir mit Erdproben die von den heutigen Kriegsschauplätzen stammen erzielt. Bei alleiniger Lokalbehandlung waren die Ergebnisse nicht so gut wie bei der kombinierten Behandlung mit Gasödemserum und Wundausschneidung in jedem Falle aber war die lokale Behandlung mit den Marfanil Pudern besser als die Wundausschneidung resp. Gasödemserumtherapie allein. Wenn irgend möglich wird man alle drei dieser Behandlungsmethoden zusammen anwenden ist dies aber nicht möglich so wenigstens eine oder zwei der genannten Methoden. Der Erfolg hängt aber bei allen drei Behandlungsmethoden allein von dem Zeitpunkt ihrer Anwendung ab. Nach 1° und 24 Stunden ist es oft schon selbst für alle drei der an sich bewährten Behandlungsmethoden zu spät, um den Ausbruch einer Gasödeminfektion zu verhindern bzw. eine bereits vorhandene Gasödeminfektion zu heilen.

Durch frühzeitige Anwendung der Marfanil Puder und des Gasödemserums gelingt es bisweilen trotz Infektion mit Erden die 3—4 Gasödemkeime gleichzeitig enthalten die Tiere auch dann noch größtenteils zu retten wenn keine Wundausschneidung vorgenommen wurde. Die Behandlung soll nur zeigen wie leistungsfähig diese Methode ist in der Praxis ist sie keineswegs anzu streben sondern wenn irgend möglich frühzeitig mit der sachgemäßen operativen Wundversorgung sinngemäß zu kombinieren. Bei dieser Behandlung ohne Wundausschneidung kommt es häufiger zur Ausbildung von Abszessen die

Kaninchen intramuskulär am Rücken mit Erde N3 welche Fraenkel Novy Psararatschbrand und Histolytikussporen enthielt infiziert

	Anzahl der Tiere	Es leben 24 Std nach der Infektion	Es leben 45 Std nach der Infektion	Es leben 5 Wochen nach der Infektion
Kontrollen	6	2	0	0
Gasödemserum höchstwertig 1 ccm/kg i v	■	■	■	0
M P Puder 1 9 + 1 ccm Gasödem serum i v	6	6	5	■
M P Puder 9903 (s oben) + Gasödemserum	6	6	■	6
M P Puder N 983 (s oben) + Gasödemserum	6	6	6	■

Am besten ist die Behandlung mit den größten Dosen sofort nach der Infektion. Bei den 6 Stunden nach der Verletzung zum erstenmal behandelten Tieren wirken nur noch die Puder, die am meisten Marfanil enthalten.

M P Puder N 982 = Marfanil
Frontalbin } zu gleichen Teilen
Eleudron

M P Puder N 983 = Marfanil
Front rubrum } zu gleichen Teilen
Eleudron

M P Puder P 55 = Marfanil (leicht lösliches HCl Salz)
Marfanil ■ (schwer lösliches Naphthalin
disulfosaures Salz)
Eleudron (schwer löslich)
Be 945 (leicht lösliches Sulfonamid) } zu gleichen
Teilen

In den folgenden Gruppen wurden die Tiere sofort nach der Verletzung mit M P Pudern lokal behandelt und erneut bei der Wund-
ausschneidung 3 Stunden nach der Infektion

	Anzahl der Tiere	Es leben 24 Std nach der Infektion	Es leben ■ Tage nach der Infektion	Es leben 14 Tage nach der Infektion	Es leben 3 Wochen nach der Infektion
M P Puder N 982	6 } 24	6 } 24	6 } 24	5 } 23	5 } 23
M P Puder N 983	6 } 24	6 } 24	6 } 24	6 } 23	6 } 23
M P Puder 1 9	6 } 24	6 } 24	6 } 24	6 } 23	6 } 23
M P Puder P 55	6 } 24	6 } 24	6 } 24	6 } 23	6 } 23

In der folgenden Gruppe wurden die Tiere sofort nach der Verletzung mit M P Pudern lokal behandelt und erneut bei der Wundausschneidung 6 Stunden nach der Infektion

	Anzahl der Tiere	Es leben 24 Std nach der Infektion	Es leben 8 Tage nach der Infektion	Es leben 14 Tage nach der Infektion	Es leben ■ Wochen nach der Infektion
M P Puder N 982	6 } 24	6 } 24	6 } 24	6 } 24	6 } 24
M P Puder N 983	6 } 24	6 } 24	6 } 24	6 } 24	6 } 24
M P Puder 1 9	6 } 24	6 } 24	6 } 24	6 } 24	6 } 24
M P Puder P 55	6 } 24	6 } 24	6 } 24	6 } 24	6 } 24

In einer letzten Gruppe wurden die Tiere zum erstenmal 3 Stunden nach der Verletzung mit M P Pudern lokal behandelt und erneut bei der Wund-
ausschneidung 6 Stunden nach der Infektion

Muskel Infektion mit Erdprobe II aus Wyderka Aleksino Behandlung entsprechend der des vorigen Versuchs Die Erdprobe enthielt nach der Analyse Zeißlers folgende Keime

- 1 Fraenkelscher Gasbazillus (B Welchii B perfringens)
- II Novyscher Bazillus des malignen Odems (B oedematis)
- 3 Tetanusbazillus
- 4 Bazillus putrificus verrucosus (B porogenes)
- 5 Bazillus tetanomorphus,
- 6 Bazillus tertius
- 7 Bazillus cochlearius

	Anzahl der Tiere	Es leben 24 Std nach der Infektion	Es leben 1 Woche nach der Infektion	Es bleiben am Leben
Kontrollen	6	0	0	0
Gasödemserum i v	6	2	0	0
M P Puder 19 lokal + Gasödemserum i v	6	■	4	3
M P Puder 2209 lokal + Gasödemserum i v	6	6	5	5
Marfanil B lokal + Gasödemserum i v	6	6	6	6

Bei entsprechendem Vorgehen in der Praxis werden ähnliche Ergebnisse nicht ausbleiben Voraussetzung für den Erfolg ist, daß die erste lokale Behandlung der erdverschmutzten Wunde mit den wirksamen Sulfonamidpulvern möglichst sofort nach der Infektion erfolgt, spätestens aber bis zu 3 Stunden nach der Verletzung 8 Stunden nach der Verletzung und später sind nach unseren histologischen Untersuchungen von experimentell erzeugten Erdinfektionen sowie auch von erdverschmutzten Wunden nach Schußverletzungen oft schon so viele Keime zur Entwicklung gekommen und in die Tiefe der Muskulatur vorgedrungen daß eine alleinige erfolgreiche Wundausschneidung gar nicht mehr vorstellbar ist Makroskopisch ist die Schwere der Infektion zu diesem Zeitpunkt allerdings meist noch gar nicht zu erkennen Und selbst wenn sie es wäre könnte die Wundausschneidung wegen des Fortgeschrittenseins der Infektion auch nicht mehr radikal ausgeführt werden 24 Stunden nach der Infektion finden wir die Gasödemkeime nicht nur in den tiefsten operativ nicht mehr entfernbaren Muskelschichten, sondern in der Regel auch schon in weit vom primitiven Infektionsherd entfernten Organen, z B in der Leber In diesem Zustand ist dann jeder Versuch einer wirksamen Therapie mit allen zur Verfügung stehenden Mitteln aussichtslos Die Entwicklung dieses hoffnungslosen Zustandes mit Toxinüberschwemmung des ganzen Körpers können wir aber in einfacher Weise durch die lokale

allerdings 4—5 Wochen nach der Verletzung vereinzelt auch noch Gasödem keime enthalten. Die Abszesse beeinträchtigen das Wohlbefinden der Tiere nicht, da sie durch Granulations- und Narbengewebe abgeriegelt sind und allmählich organisiert werden.

Sogar bei Verwendung von Erden, die Sporen von allen 5 für den Menschen in Frage kommenden Gasödemkeimen (Fraenkel Pararauschbrand Novy Histolyticus Gigas) enthielten, gelang es oft, durch die als optimal erkannte Behandlungsmethode alle infizierten Tiere zu retten, wenn sie rechtzeitig M P Puder (1 g) resp. M P Puder 2209 und zusätzlich 1 ccm Gasödemserum i.v. erhalten hatten.

Rückenmuskelschwunde von Kaninchen mit oberer Mischherde infiziert

Dosierung des Gasödemserums je 2 Tiere 0,5, 1,0, 1,5 ccm/kg i.v.
 Lokale Puderbehandlung
 je 2 Tiere 0,5, 1,0, 1,5 g pro Tier 3 Stunden nach der Verletzung, dazu 1 ccm Gasödemserum i.v. Erneute Einpuderung nach der Wundausschneidung, 6 Stunden nach der Infektion.

	Anzahl der Tiere	Es leben 24 Std nach der Infektion	Es leben 48 Std nach der Infektion	Es leben 4 Wochen nach der Infektion
Kontrollen	6	2	0	0
Wundausschneidung 6 Stunden nach der Infektion	6	1	0	0
Gasödemserum 8 Stunden nach der Infektion	6	3	1	0
M P Puder 1 g + Gasödemserum	6	6	6	6
M P Puder 2209 (s. vorn) + Gasödemserum	6	6	6	6

Kaninchen intramuskulär am Rücken mit Mischherde infiziert, die Fraenkel Pararauschbrand Novy und Histolyticus bazillen Sporen enthält.
 Behandlung im Anschluß an die Infektion.

	Anzahl der Tiere	Es leben 48 Std nach der Infektion	Es leben 14 Tage nach der Infektion	Es bleiben am Leben
Kontrollen	6	1	0	0
Gasödemserum polyvalent höchst wertig pro kg i.v. je 2 Tiere 0,5, 1,0, 1,5 ccm	6	3	1	0
Marfanil Puder lokal je 2 Tiere 0,5, 1,0, 1,5 g dazu Gasödemserum wie oben	6	6	4	4
M P Puder 1 g	6	6	5	5
M P Puder 2209	6	6	6	6
Marfanil II	6	6	6	6

Mu Lei Infektion mit Erdprobe 12 aus Wyderka Aleksino Behandlung entsprechend der des vorigen Versuchs Die Erdprobe enthielt nach der Analyse des Zerstörs folgende Keime

- 1 Fraenkelcher Gasbazillus (B Welchii B perfringens)
- 2 Novyscher Bazillus des malignen Ödems (B oedematis)
- 3 Tetanusbazillus
- 4 Bazillus putrificus verrucosus (B sporogenes)
- 5 Bazillus tetanomorphus
- 6 Bazillus tertius
- 7 Bazillus cochlearis

	Anzahl der Tiere	Es leben 24 Std nach der Infektion	Es leben 1 Woche nach der Infektion	Es bleiben am Leben
Kontrollen	5	0	0	0
Gasödemikum i v	5	2	0	0
M P Puder 1 II lokal + Gasödemikum i v	6	6	4	3
M P Puder 2009 lokal + Gasödemikum i v	6	6	5	5
Marfanil B lokal + Gasödemikum i v	6	6	6	6

Bei entsprechendem Vorgehen in der Praxis werden ähnliche Ergebnisse nicht ausbleiben Voraussetzung für den Erfolg ist, daß die erste lokale Behandlung der erdverschmutzten Wunde mit den wirksamen Sulfonamidpulvern möglichst sofort nach der Infektion erfolgt, spätestens aber bis zu 3 Stunden nach der Verletzung 6 Stunden nach der Verletzung und später sind nach unseren histologischen Untersuchungen von experimentell erzeugten Erdinfektionen sowie auch von erdverschmutzten Wunden nach Schußverletzungen oft schon so viele Keime zur Entwicklung gekommen und in die Tiefe der Muskulatur vorgedrungen, daß eine alleinige erfolgreiche Wundausschneidung gar nicht mehr vorstellbar ist Makroskopisch ist die Schwere der Infektion zu diesem Zeitpunkt allerdings meist noch gar nicht zu erkennen Und selbst wenn sie es wäre könnte die Wundausschneidung wegen des Fortgeschrittenseins der Infektion auch nicht mehr radikal ausgeführt werden 24 Stunden nach der Infektion finden wir die Gasödemkeime nicht nur in den tiefsten operativ nicht mehr entfernbaren Muskelschichten sondern in der Regel auch schon in weit vom primären Infektionsherd entfernten Organen z B in der Leber In diesem Zustand ist dann jeder Versuch einer wirksamen Therapie mit allen zur Verfügung stehenden Mitteln aussichtslos Die Entwicklung, die es hoffnungslosen Zustandes mit Toxinüberschwemmung des ganzen Körpers können wir aber in einfacher Weise durch die lokale

Die Überlegenheit der Ulron Präparate gegenüber Prontalbin zeigte sich in Versuchen wie beispielsweise dem folgenden

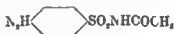
Von mit Gonokokken intraperitoneal infizierten nichtbehandelten Mäusen überlebten	30%
von mit Prontalbin behandelten Mäusen überlebten	60%
von mit Ulron C behandelten Mäusen überlebten hingegen	90%

In einem Versuch in dem von den nichtbehandelten Kontrollen 35% die Infektion überstanden überlebten von den mit Ulron 3mal per os behandelten Tieren je nach Dosierung 80% resp. 90% die Infektion. Von den mit Neo-Ulron behandelten Tieren überlebten 70—80% bisweilen schon nach einmaliger Behandlung in solchen Versuchen in denen von den Kontrolltieren nur 10—20% am Leben blieben. In Versuchen, in denen sämtliche Kontrollen der Infektion erlagen überlebten bei nur einmaliger Behandlung mit Ulron C bis zu 60% der Tiere. In den meisten derartigen Versuchen erwiesen sich Ulron C und das Neo Ulron dem Ulron etwas überlegen. Das Neo Ulron ist wie das Ulron ein weißes kristallinisches Produkt. Sein Schmelzpunkt liegt bei 142—144°. Die Wasserlöslichkeit des Neo Ulron ist aber etwa 2½mal besser als die des Ulron.

Als die zweckmäßigste Therapie zur Behandlung der Gonorrhoe des erwachsenen Mannes und der Frau hat sich die sog. *Stoßbehandlung* erwiesen, d. h. 4 Tage lang 3mal täglich 1 g Ulron oder Neo Ulron (Disseptal B) oder Sulfapyridin per os. Pro Stoß soll die Dosis von 12 g nicht überschritten werden. Manche Autoren bevorzugen die 5tägige Darreichung von täglich 2 g Ulron oder Neo Ulron. Vor Beginn eines neuen Behandlungsstoßes soll eine Pause von mindestens 6, besser 8—10 Tagen eingelegt werden, da erst nach dieser Zeit die Ausscheidung praktisch vollendet ist. Vom Ulron C ist täglich nur etwa die Hälfte der für Ulron und Neo Ulron oder S P üblichen Dosis zu verabreichen, als Gesamtdosis pro Stoß nicht mehr als 9 g in 6 Tagen (Fellke). Mehr als drei Behandlungsstöße sollen in der Regel nicht ausgeführt werden. Bei der akuten Gonorrhoe des Mannes ist von einzelnen Autoren empfohlen worden mit der Behandlung bis zum 8—11 Tag zu warten, da dann die Erfolge der ersten Stoßbehandlung meist noch besser sind. Die scheinbar paradoxe Erscheinung, daß bei dieser Infektion nicht die sofortige Behandlung die optimalen Erfolge gibt, beruht wahrscheinlich auf dem natürlichen Wirkungsmechanismus dieser Substanzen, die die Mitwirkung des Gesamtorganismus als eine wesentliche Phase der Heilung zur Voraussetzung haben. Da aber bei der akuten Gonorrhoe scheinbar die lokale und allgemeine Abwehr auf wenige in die Tiefe gedrungene Kokken noch nicht genügend ausgebildet ist, versagt mitunter die sofortige Behandlung, was nach den späteren Betrachtungen über den Wirkungsmechanismus verständlich sein wird. Aus demselben Grunde dürfte auch eine Verbesserung der Wirkung der Chemotherapie bei resistenten Fällen durch die Vakzinetherapie, wie sie Schreus oder Löhe empfehlen, zu erklären sein oder die

unterstützende unspezifische Reiztherapie mit Olobinthin, Paragen, Schwefel, Milch usw., wie sie Löhe, Schmidt, Fischer, Behring u. a. empfohlen haben. Je wirksamer die verwendeten Sulfonamide sind, um so seltener sind diese Hilfsmaßnahmen nötig, um so häufiger gelingt auch schon eine erfolgreiche Frühbehandlung der Gonorrhoe z. B. mit Neo Uliron, S P S Th (Eleudron, Cibazol).

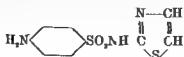
Außer dem Prontalbin und den Uliron Präparaten haben noch andere Sulfonamidverbindungen Eingang in die Praxis gefunden, experimentell ist jedoch bis her das Uliron C in seiner Wirkung nicht übertroffen worden. Auch Sulfapyridin, Sulfathiazol und Globucid lassen nach meinen Erfahrungen im Tierversuch keine Überlegenheit erkennen. Auf der mit Gonokokken beimpften Aszitesplatte ist die Hemmungswirkung des Uliron C stärker als die des Sulfapyridin, Sulfathiazol und Globucid. Albucid.



ein Derivat des Prontalbin, bei dem in die Sulfonamidgruppe ein Acetylrest eingeführt ist, wird in der Praxis in Dosen von 810 mg resp. 20 g pro Stoß verabreicht (Wezel), Sulfapyridin in Dosen von 12 bis 100 g (Durel). Uliron und Neo Uliron hingegen nur in Dosen von 12 g, bei Anwendung von Uliron C genügen sogar schon 6—9 g pro Stoß. Die anfängliche Hoffnung, daß schon mit Albucid und Sulfapyridin bei der ganz akuten Gonorrhoe des Mannes in einem höheren Prozentsatz Früherfolge zu erzielen sein würden, hat sich nicht bestätigt. Auch mit diesen Substanzen sind die besten Heilerfolge dann zu erzielen, wenn die akute männliche Gonorrhoe etwa 10 Tage alt ist.

Hinsichtlich der notwendigen Tagesdosis ist nach Schreus das Verhältnis von Uliron C : Sulfapyridin : Uliron : Albucid wie 1 : 2 : 2 : 75 : 3.

In letzter Zeit ist außer den genannten Verbindungen besonders auch das Sulfathiazol auf Grund der Erfahrungen von Miescher, Löhe und Hämel für die Gonorrhoebehandlung sehr gelobt worden, zumal es bei klinischer Anwendung die rascheste Einwirkung auf die Gonokokkeninfektionen entfaltet und von den zur Zeit gebräuchlichen Gonorrhoe-Mitteln den besten Effekt auch gegenüber den ganz frischen Gonorrhoeen aufweist. Das Sulfathiazol.



wurde im Hinblick darauf, daß sich das Thiazol dem Pyridin in vieler Beziehung ähnlich verhält, synthetisiert (Landon und Sjögren • Hartmann, Fosbinder und Walter Jensen). Das Sulfathiazol.

— und Vaisman Presse méd 1937 Nr 78 1371

Lindemann Felke Schleiff Dtsch med Wschr 1940 401—404

Meier Allemann und Merz Schweiz med. Wschr 70 338 (1940)

Miescher Schweiz med Wschr 1940 621 Nr 16 337

Vonkennel und Kimmig Klin Wschr 1941 2

Wezel Dermat. Wschr 1940 153

VI Die Chemotherapie der experimentellen Meningokokkeninfektionen

Ähnliche Ergebnisse wie bei Gonokokkeninfektionen ließen sich im Tierversuch auch gegenüber Meningokokkeninfektionen erzielen. Überlegene Wirkung zeigten besonders P A, das Neo Uliron, das Uliron C, Sulfapyridin und Sulfathiazol. Die ersten, die Ergebnisse mit Prontosil bei Meningokokkeninfektionen veröffentlichten, waren Buttle, Gray, und Stephenson sowie Proom und Levaditi. Proom konnte beobachten, daß mit P A behandelte meningokokken infizierte Mäuse oft sogar dann noch keine Meningokokken im Blut zeigten, wenn sie starben, während bei allen streptokokken und pneumokokkeninfizierten Mäusen stets reichlich Keime nachweisbar waren, auch wenn sie nach der Sulfonamidbehandlung eingegangen waren. Nach experimentellen Untersuchungen von Brown entsprechen 1 mg P A etwa 0,1 ccm eines hochwertigen Meningokokkenserums in der Wirkung. Fast alle Autoren verwendeten für die experimentellen Arbeiten mit Erfolg die zuerst von Miller angegebene Methode, nach der durch Zusatz von 5% Mucin zur Meningokokkenkultur die Virulenz für Mäuse stark gesteigert wird.

In Amerika berichteten Rosenthal, Bauer und Branham zu erst über die Meningokokkenwirkung von Sulfonamiden. Nach unseren Untersuchungen sind die Uliron Präparate den Prontosil Präparaten bei experimentellen Meningokokkeninfektionen überlegen. So erzielten wir durch einmalige orale Ulirongaben 40% Heilungen in Versuchen, in denen von den nichtbehandelten Kontrollen kein einziges Tier überlebte. In einem Versuch, in dem von 20 Kontrollen nur 4 überlebten = 20%, überlebten von den mit P A behandelten Tieren 60%, von den mit gleichen Uliron C-Dosen per os behandelten Tieren 85%.

In einem weiteren Versuch mit besonders starker Infektion, in dem von 20 Kontrolltieren kein einziges überlebte, blieben von 20 per os mit abgestuften Dosen von Uliron C behandelten Mäusen 60% am Leben.

An einem Beispiel sei die Anordnung dieser Versuche näher erläutert. Von Mäusen die intraperitoneal mit einer Aufschwemmung von Meningokokken in 5% Mucinlösung infiziert worden waren, überlebten

von 20 nichtbehandelten Kontrollen 2 = 10%
 von 20 Mäusen die 2% Ultron C 0.5 ccm per os erhalten hatten 16 }
 von 20 Mäusen die 2% Ultron C 10 ccm per os erhalten hatten 14 } = 75%

Die Tiere hatten die angegebenen Dosen im ganzen 3mal erhalten berechnet pro 20 g Maus und zwar 1 Stunde 7 Stunden und 24 Stunden nach der Infektion. Die Tiere wurden 14 Tage lang beobachtet nach dieser Zeit treten erfahrungsgemäß keine Todesfälle mehr ein die auf die gesetzte Meningokokkeninfektion bezogen werden können.

Bisweilen waren schon durch eine einmalige orale Behandlung etwa 1 Stunde nach erfolgter intraperitonealer Infektion sehr eindeutige Erfolge zu erzielen wie der folgende Versuch zeigt

	Anzahl der Tiere	Es überleben
Kontrollen	20	7 = 35%
Ultron 2% 0.5 ccm pro 20 g Maus per os	10	6 } = 80%
2% 10 " 20 g	10	10 }
Neo Ultron 2% 0.5 " 20 g	10	10 } = 100%
2% 10 " " 20 g	10	10 }
Ultron C 2% 0.5 " 20 g	10	9 } = 90%
2% 10 " 20 g	10	10 }

Auch Sulfapyridin, Sulfathiazol, Marfanil u. a. zeigten bei den experimentellen Gonokokken und Meningokokkeninfektionen eine beachtliche Wirkung. Die Wirkung des Sulfapyridin bei experimentellen Meningokokkeninfektionen entspricht derjenigen der Ultron Präparate. Aus Frankreich berichteten Levaditi und Vaisman über die Chemotherapie der experimentellen Meningokokkeninfektionen mit noch anderen Sulfonamid und auch Sulfonverbindungen.

Vergleichsprüfungen zwischen der Wirksamkeit von P. A. Ultron C S. P. und Sulfathiazol im Experiment ergaben folgende Resultate

Mäuse i. p. infiziert mit 0.5 ccm einer gut gewachsenen 24stündigen Meningokokkenkultur von Anzitesagarplatte (mit 10 ccm NaCl Lösung abgeschwemmt)

	Zahl der Tiere	Es bleiben am Leben
Kontrollen	20	0
Ultron C 2% 0.5 ccm per os	10	7 } 14
2% 10	10	7 }
Sulfapyridin 2% 0.5	10	8 } 15
2% 10	10	7 }
Sulfathiazol 2% 0.5 " "	10	6 } 13
2% 10	10	7 }

— und Vaisman Presse méd 1937 Nr 78 1371

Lindemann Felke Schleiff Dtsch. med. Wschr. 1940 401—404

Meier Allemann und Merz Schweiz. med. Wschr. 70 338 (1940)

Miescher Schweiz. med. Wschr. 1940 621 Nr. III 337

Vonkennel und Kimmig Klin. Wschr. 1941 2

Wezel Dermat. Wschr. 1940 153

VI Die Chemotherapie der experimentellen Meningokokkeninfektionen

Ähnliche Ergebnisse wie bei Gonokokkeninfektionen ließen sich im Tierversuch auch gegenüber Meningokokkeninfektionen erzielen. Überlegene Wirkung zeigten besonders P. A., das Neo Ultron, das Ultron C, Sulfapyridin und Sulfathiazol. Die ersten, die Ergebnisse mit Prontosil bei Meningokokkeninfektionen veröffentlichten, waren Buttle, Gray und Stephenson sowie Proom und Levaditi. Proom konnte beobachten, daß mit P. A. behandelte meningokokkeninfizierte Mäuse oft sogar dann noch keine Meningokokken im Blut zeigten, wenn sie starben, während bei allen streptokokken- und pneumokokkeninfizierten Mäusen stets reichlich Keime nachweisbar waren, auch wenn sie nach der Sulfonamidbehandlung eingegangen waren. Nach experimentellen Untersuchungen von Brown entsprechen 8 mg P. A. etwa 0,1 ccm eines hochwertigen Meningokokkenserums in der Wirkung. Fast alle Autoren verwendeten für die experimentellen Arbeiten mit Erfolg die zuerst von Miller angegebene Methode, nach der durch Zusatz von 5% Mucin zur Meningokokkenkultur die Virulenz für Mäuse stark gesteigert wird.

In Amerika berichteten Rosenthal, Bauer und Branham zuerst über die Meningokokkenwirkung von Sulfonamiden. Nach unseren Untersuchungen sind die Ultron-Präparate den Prontosil-Präparaten bei experimentellen Meningokokkeninfektionen überlegen. So erhielten wir durch einmalige orale Ultrondosen 40% Heilungen in Versuchen, in denen von den nichtbehandelten Kontrollen kein einziges Tier überlebte. In einem Versuch, in dem von 20 Kontrollen nur 4 überlebten = 20%, überlebten von den mit P. A. behandelten Tieren 60%, von den mit gleichen Ultron C-Dosen per os behandelten Tieren 85%.

In einem weiteren Versuch mit besonders starker Infektion in dem von 20 Kontrolltieren kein einziges überlebte, blieben von 20 per os mit abgestuften Dosen von Ultron C behandelten Mäusen 60% am Leben.

in den Liquor haben wir bei der Suche nach praktisch brauchbaren Substanzen unsere Aufmerksamkeit auch auf diesen Faktor gelenkt. Uliron C und Sulfapyridin dringen in den Liquor wesentlich weniger ein als P A. Sulfapyridin und Sulfathiazol nehmen zwischen P A und Uliron C eine Mittelstellung ein, die Eindringungsfähigkeit von Sulfathiazol in den Liquor ist schlechter als die des Sulfapyridin. Aus diesem Grunde mußte Prontalbin für die Meningitistherapie geeigneter sein als Uliron C, obwohl gegenüber Meningokokken die direkte Einwirkung des Uliron C besser als die des P A und des Sulfapyridin ist. Die besten klinischen Erfolge sind bisher mit Sulfapyridin und Prontalbin erzielt worden, während über Sulfathiazol noch nicht so umfangreiche Erfahrungen vorliegen. Um einen möglichst hohen Spiegel des Medikaments im Liquor zu erzielen ist bei besonders schweren Fällen auch die direkte Injektion in den Liquor empfohlen worden. Von Wagner ist für diesen Zweck eine 0,85%ige Lösung P A erfolgreich angewendet worden. Vor der intralumbalen Anwendung von S P wird von Pierret und Breton u. a. gewarnt. Auch Arlt hat Schädigungen im Rückenmark nach lokaler Eubasnanwendung gesehen, er empfiehlt 6—7%ige Lösungen von Albucid, das sich auch bei oraler Darreichung bei der Meningitis epidemica bewährt hat. Eine 30%ige Lösung bedingte Schockwirkungen. Nach Arlt und Saecker unterbleibt die intralumbale Anwendung der Sulfonamide am besten ganz.

Literatur

- Arlt Klin Wschr 1941 268
 Brown Bull Hopkins Hosp 61 272 (1937)
 Buttle Gray und Stephenson Lancet 1936 I 1288
 Feinstein Bliss Ott und Long Bull Hopkins Hosp 67 565 (1938)
 Hecht Dermat Wschr 106 261 (1938)
 Jauerneck und Gueffroy Klin Wschr 1937 1544
 Levaditi C r Soc Biol 127 19 (1933)
 — und Vaisman C r Soc Biol 125 604 (1937)
 Miller Science (N Y) 78 340 (1933)
 Neter Kongressbl von Med 195 470 (1938) Proc Soc exper Biol u Med 38 87 (1938)
 Pierret und Breton Presse Med 1941 294
 Proom Lancet 1937 I 16
 Posenthal Bauer und Branham Publ Health Rep 52 662 (1937)
 Saecker Klin Wschr 1939 1141 1183
 Vonkennel und Schmidt Klin Wschr 1939 150
 Wagner Wien med Wschr 1940 663

In einem anderen Versuch überlebten von 20 unbehandelten Kontrollen 3 Von den Behandelten mit

		Zahl der Tiere	Es blieben am Leben
Ulron C	6% 0,5 ccm per os	10	7
	6% 10 " "	10	7
Sulfapyridin	6% 0,5 " "	10	7
	6% 10 " "	10	0
Sulfathiazol	6% 0,5 " "	10	7
	6% 10 " "	10	7
Prontalbin	6% 0,5 " "	10	7
	6% 10 " "	10	8

Nach den Untersuchungen von Feinstone, Bliss, Ott und Long zeigten bei experimentellen Meningokokkeninfektionen P A und S P die besten Resultate

Die geringere Wirksamkeit von Ulron C in der Therapie der epidemischen Meningitis dürfte darauf zurückzuführen sein, daß Ulron C schlechter in den Liquor übergeht als P A S P und Sulfathiazol Im Experiment am Kaninchen scheint auch Sulfathiazol etwas schlechter in den Liquor überzugehen als P A und S P Beim Menschen scheinen die drei Produkte aber nach unseren bisherigen Kenntnissen in Mengen von 3—7 mg% in den Liquor überzugehen, P A aber auch noch in höheren Konzentrationen Diese Konzentrationen sind zur Hemmung des Bakterienwachstums im Liquor ausreichend

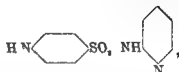
An der Wirkung der verschiedenen Sulfonamide bei Meningokokkenmeningitis, insbesondere von Prontalbin und Sulfapyridin, kann heute keinerlei Zweifel mehr bestehen Den Einfluß z B von P A Ulron und Sulfapyridin auf den Keimgehalt des Liquors haben wir mehrfach beobachtet Bisweilen waren schon 24—48 Stunden nach den ersten Dosen die Keime im mikroskopischen Ausstrichbild nicht mehr nachweisbar, hingegen noch kulturell, kulturell verschwanden sie erst später Jauerneck und Gueffroy, Hecht, Vonkennel Schmidt u a haben den Übergang der Sulfonamide in den Liquor studiert Es steht außer Zweifel, daß bei entzündeten Meningen der Übertritt dieser Substanzen durch die Blut Liquor Schranke leichter erfolgt als bei intakten Hirnhäuten Nach Untersuchungen von Neter soll bereits in einer Spinalflüssigkeit, die 8mg% P A. enthält keine Vermehrung der Meningokokken mehr stattfinden, sogar $\frac{1}{10}$ dieser Konzentration soll noch einen schädigenden Einfluß auf die Keime ausüben

Da der Wert der verschiedenen Sulfonamide bei der menschlichen Meningitis nicht allein davon abhängt, wie sie auf Meningokokken wirken sondern sehr wesentlich auch von der Eindringungsfähigkeit

nasaler Infektion die bei den Kontrollen zu einer tödlich verlaufenden Pneumonie führte teilweise überraschend günstige Ergebnisse mit Prontosil und Uron Taurin war auch hierbei ohne Wirkung

Ähnlich wie die Uron Präparate wirkte bei der experimentellen Pneumokokkeninfektion

das Sulfapyridin



auf das 1938, von Whitby aufmerksam gemacht wurde und das auch klinisch ausgedehnte Anwendung gefunden hat

Welche Ergebnisse experimentell mit diesen Substanzen gegen über dem Typ I erzielt werden können zeigt der folgende Versuch in dem die intraperitoneal infizierten Mäuse 2, 8 und 24 Stunden nach der Infektion behandelt wurden

				Anzahl der Tiere	Es leben 48 Stunden nach der Infektion	Es bleiben am Leben
Kontrollen				12	5	2
Pneumokokkenserum I/II	0,5 ccm s c			10	9	8
	10 „ s c			10	6	0
Sulfapyridin ¹⁾ 10% in Öl	0,5 „ s c			10	10	10
	10 „ s c			10	4	4
	15% „ „ 0,5 „ s c			10	9	8
	10 „ s c			10	■	1
						25
Neo Uron	10% 0,5 „ s c			10	10	5
	10 „ s c			10	9	6
	15% 0,5 „ s c			10	■	6
	10 „ s c			10	10	8
						25
Uron C	10% 0,5 „ s c			10	10	■
	10 „ s c			10	10	9
	15% 0,5 „ s c			10	10	8
	10 „ s c			10	10	7
						30

Uron C ist dem Sulfapyridin bei Typ I Infektionen bisweilen überlegen wie sich auch aus folgendem Versuch ergibt in dem gleiche Dosen der beiden

¹⁾ Sulfapyridin, identisch mit Dagenan oder M B 693 und Eubasinum Im folgenden teilweise als S P abgekürzt

VII Die Chemotherapie der experimentellen Pneumokokkeninfektionen

In unseren ersten Versuchen über die chemotherapeutische Beeinflussung von Pneumokokkeninfektionen fiel uns im Gegensatz zu der guten Streptokokkenwirkung des *Prontosil rubrum* die geringe, meist sogar ganz fehlende Wirkung gerade bei dieser Infektion auf, da doch vielfach gerade zwischen Streptokokken und Pneumokokken nahe verwandtschaftliche Beziehungen angenommen werden. Mit dem *Prontosil solubile* konnten wir jedoch schon 1935 gegenüber Pneumokokkentyp I und II sowie III geringe Wirkung beobachten, am relativ deutlichsten war die Wirkung gegenüber dem Typus III. In Amerika beschrieben Rosenthal, Groß und Cooper als erste eine Wirkung bei experimentellen Pneumokokkeninfektionen. Cooper und Groß bevorzugten für experimentelle Arbeiten die Ratte vor der Maus, weil die Ratte keine so übergroße Empfindlichkeit gegen Pneumokokkeninfektionen zeigt wie die Maus. Nach ihren Ergebnissen war mit dem Sulfanilamid (P A) vielfach schon ein so guter therapeutischer Effekt zu erreichen wie mit dem spezifischen Serum, wenigstens bei der experimentell erzeugten Rattenpneumonie.

Bieter, Larson, Cranston und Levine mischten *Neo Prontosil* (= *Prontosil solubile*) zu dem Futter von Mäusen mit einer Pneumokokken Typ II Infektion und erzielten dadurch eine erhebliche Lebensverlängerung.

Etwas bessere Wirkungen als mit den *Prontosil* Präparaten wurden bei Pneumokokkeninfektionen der weißen Maus mit den *Ultron* Präparaten erzielt. Mit den gegenüber Streptokokken erzielten Erfolgen waren jedoch die Ergebnisse keineswegs vergleichbar. Die Ursache dieser relativ schlechten Wirkung gegenüber den Pneumokokkeninfektionen mit Typ I—III beruht wahrscheinlich auf der besonderen Empfindlichkeit der Mäuse gerade für diese Pneumokokken.

Nur gegenüber den Typen der Pneumokokken Gruppe X erzielten wir bisweilen auch sehr gute Ergebnisse mit *Prontosil solubile*. Während z. B. in einem Versuch 12 nichtbehandelte Kontrollmäuse 48 Stunden nach der Infektion tot waren, wurden 10 im ganzen 6mal mit *Prontosil solubile* behandelte Tiere sämtlich endgültig gesund. Die Tiere waren behandelt worden 2, 8, 24, 32, 48 und 56 Stunden nach der Infektion, und zwar hatten je 2 Tiere 10 ccm einer 0,4%igen Lösung resp. 0,2 ccm, 0,4 ccm, 1,0 ccm und 2,0 ccm einer 4%igen *Prontosil solubile* Lösung per os erhalten.

Aus dem von Gundel geleiteten Institut hat Osterholz über Untersuchungen zur Chemo- und Serotherapie der experimentellen Pneumokokkeninfektion berichtet. Danach gelang es ihm nicht mit *Prontosil*, *Ultron* oder *Tauralin* die Pneumokokkeninfektion der weißen Maus nach intraperitonealer Einverleibung der Keime zu beeinflussen. Hingegen erzielte Osterholz bei

als bei experimentellen Pneumokokkeninfektionen besonders gut wirksam hingestellt worden (Läuger und Martin, Pulver und Suter)

Havens, Hansen und Kramer verabreichten S P an Kaninchen, die mit einem Pneumokokkenstamm vom Typ I intradermal infiziert worden waren. Die Behandlung erfolgte 2—4mal täglich in 4 Stunden Intervallen, wenn Pneumokokken im Blut nachweisbar waren. Am ersten Tag erhielten die Tiere 0,75 g je Kilogramm Körpergewicht, an den folgenden 0,5 g pro die. Es muß ein Blutspiegel von 7—10 mg% S P erreicht und so lange aufrechterhalten werden, bis die Blutkulturen 3 Tage negativ geblieben sind. Le Maire, Nitti und Cottet ließen Mäuse mit experimentell erzeugter Pneumokokkenpneumonie P A in fein verstaubter Form inhalieren und erzielten auf diese Weise gute Heilerfolge.

Gregg und Mitarbeiter haben über S P Wirkung bei Pneumokokken infizierten Hunden berichtet.

Groß, Cooper und Lewis sahen im Experiment keine nennenswerte Überlegenheit des Sulfapyridin gegenüber P A zu ähnlichen experimentell im ganzen überhaupt noch unbefriedigenden Ergebnissen. kamen auch Bliss, Feinstein, Garrett und Long. Obgleich experimentell die chemotherapeutischen Heilerfolge bei Pneumokokkeninfektionen in der Regel viel geringer sind als diejenigen, die man am streptokokkeninfizierten Tier erzielen kann, waren die Ergebnisse, die in der Klinik erzielt wurden, doch sehr gut. Schon mit Protosil konnten Severin, Hagemann, Mellon, Paiziss u. a. überzeugende Beweise einer guten Wirkung bei Pneumonien erbringen. Auf Grund der guten in England und Amerika mit Sulfapyridin erzielten Erfolge bei Pneumonien, fand diese Verbindung auch in Deutschland zur Behandlung der Pneumonien Anwendung. Hegler, Beumer und Opitz u. a. erzielten damit gute Erfolge in der Bekämpfung der kruppösen Pneumonien sowie auch der Kinderpneumonien.

Bei der Auswertung der bei Pneumonien klinisch geprüften Substanzen sollte von vornherein berücksichtigt werden, daß die Mortalität an Pneumonien in den verschiedenen Lebensdezennien sehr verschieden ist, während die Sterblichkeit in den Jugendjahren nur sehr gering ist, steigt sie bei Patienten von etwa 50 Jahren und noch älteren gewaltig an. Ferner sollte man bei der Auswertung von Heilungstatistiken auch berücksichtigen, zu welchem Zeitpunkt der Patient in Behandlung kam. Patienten, die am 1—3 Tag der chemotherapeutischen Behandlung zugeführt werden können, werden viel besser inprechen als solche, bei denen die Chemotherapie erst später einsetzt. Es wird deshalb ausgedehnter und sorgfältiger Statistiken bedürfen, um klar zu beweisen, wie groß der Wert der jedenfalls im Experiment noch relativ gering pneumokokkenwirksamen Sulfonamidpräparate Neo Ultron, Ultron C, Sulfapyridin, Sulfathiazol u. a. für den Arzt und die Klinik endgültig ist.

als bei experimentellen Pneumokokkeninfektionen besonders gut wirksam hingestellt worden (Lüger und Martin, Pulver und Suter)

Havens, Hansen und Kramer verabreichten S P an Kaninchen die mit einem Pneumokokkenstamm vom Typ I intradermal infiziert worden waren. Die Behandlung erfolgte 2—4mal täglich in 4 Stunden Intervallen wenn Pneumokokken im Blut nachweisbar waren. Am ersten Tag erhielten die Tiere 0,75 g je Kilogramm Körpergewicht, an den folgenden 0,5 g pro die. Es muß ein Blutspiegel von 7—10 mg% S P erreicht und so lange aufrechterhalten werden, bis die Blutkulturen 3 Tage negativ geblieben sind. Le Maire, Vitti und Cottet ließen Mäuse mit experimentell erzeugter Pneumokokkenpneumonie P A in fein verstäubter Form inhalieren und erzielten auf diese Weise gute Heilerfolge.

Gregg und Mitarbeiter haben über S P Wirkung bei Pneumokokken infizierten Hunden berichtet.

Groß Cooper und Lewis sahen im Experiment keine nennenswerten Überlegenheit des Sulfapyridin gegenüber P A zu ähnlichen experimentell im ganzen überhaupt noch unbefriedigenden Ergebnissen. kamen auch Bliss, Feinstein, Garrett und Long. Obgleich experimentell die chemotherapeutischen Heilerfolge bei Pneumokokkeninfektionen in der Regel viel geringer sind als diejenigen, die man am Streptokokkeninfizierten Tier erzielen kann, waren die Ergebnisse die in der Klinik erzielt wurden doch sehr gut. Schon mit Protosil konnten Severin, Hagemann, Mellon, Parziss u. a. überzeugende Beweise einer guten Wirkung bei Pneumonien erbringen. Auf Grund der guten in England und Amerika mit Sulfapyridin erzielten Erfolge bei Pneumonien fand diese Verbindung auch in Deutschland zur Behandlung der Pneumonien Anwendung. Hegler, Beumer und Opitz u. a. erzielten damit gute Erfolge in der Bekämpfung der kruppösen Pneumonien sowie auch der Kinderpneumonien.

Bei der Auswertung der bei Pneumonien klinisch geprüften Substanzen sollte von vornherein berücksichtigt werden, daß die Mortalität an Pneumonien in den verschiedenen Lebensdezzennien sehr verschieden ist, während die Sterblichkeit in den Jugendjahren nur sehr gering ist, steigt sie bei Patienten von etwa 50 Jahren und noch älteren gewaltig an. Ferner sollte man bei der Auswertung von Heilungsstatistiken auch berücksichtigen zu welchem Zeitpunkt der Patient in Behandlung kam. Patienten die am 1—3 Tag der chemotherapeutischen Behandlung zugeführt werden können werden viel besser ansprechen als solche bei denen die Chemotherapie erst später einsetzt. Es wird deshalb ausgedehnter und sorgfältiger Statistiken bedürfen um klar zu beweisen wie groß der Wert der jedenfalls im Experiment noch relativ gering pneumokokkenwirksamen Sulfonamidpräparate Neo Ultron, Ultron C, Sulfapyridin, Sulfathiazol u. a. für den Arzt und die Klinik endgültig ist.

Im allgemeinen wird heute angenommen daß die Typen I und II in 70 bis 80% als Erreger der kruppösen Pneumonie in Frage kommen. Nach eigenen Erfahrungen durch Sputumuntersuchungen überwiegen indessen an manchen Stellen in Deutschland auch bei kruppösen Pneumonien die \ Typen. Gelegentlich können neben den verschiedenen Pneumokokkentypen auch andere Bakterien als Erreger der kruppösen Pneumonie auftreten. Es spielen also nicht allein die Erreger für das Zustandekommen des typischen Krankheitsbildes eine Rolle. Schon seit längerer Zeit vermutet man, daß die kruppöse Pneumonie den allergischen Erkrankungen zuzurechnen ist (Roßle, Lauche, Loeschke, Großmann, Terbrüggen u. a.). Demnach würde also noch mehr als bei anderen Infektionskrankheiten dem jeweiligen Reaktionszustand des befallenen Organismus eine Bedeutung beim Zustandekommen des typischen Krankheitsbildes der kruppösen Pneumonie zukommen und es taucht die Frage auf, ob in diesem Fall die spezifischen Seren und Substanzen, die chemotherapeutisch bei Pneumokokkeninfektionen der Tiere wirksam sind, bei der Behandlung der kruppösen Pneumonien überhaupt noch entscheidend mitwirken können.

Lauche nimmt an, daß in einem durch eine Pneumokokkeninfektion sensibilisierten Organismus es dann zur Entwicklung einer kruppösen Pneumonie kommt, wenn bei der Reinfektion die Pneumokokken von der Bronchialschleimhaut aus auf dem Lymphweg in die Hilusdrüsen gelangen, sich hier vermehren und nun rückläufig den Lungenlappen infizieren. Loeschke ist anderer Ansicht nach den Untersuchungen dieses Forschers beginnt die kruppöse Pneumonie in einem durch eine vorübergehende Pneumokokkeninfektion sensibilisierten Organismus in der Peripherie des Acinus und zwar mit einer primären Exsudation in die Alveolen. Die Exsudation findet statt als hyperergische Reaktion im sensibilisierten Organismus. Deshalb ist auch das Exsudat im Beginn der kruppösen Pneumonie reich an Pneumokokken. Erst bei Fortschreiten der Entzündung kommt es dann zur Fibrinausscheidung in die Alveolen. In diesem bei der hyperergischen Reaktion reichlich entstehenden Exsudat finden die Pneumokokken einen idealen Nährboden und solange die humoralen Abwehrstoffe fehlen, breitet sich die Pneumonie durch Aspiration die es pneumokokkenhaltigen Exsudats vom Primärherd ringförmig in die Nachbaracini und Lobuli aus bis schließlich über den ganzen Lappen. Durch Aspiration dieses pneumokokkenhaltigen Exsudats kann sich bisweilen — oft mechanisch durch Tieflagerung usw. begünstigt — die Infektion explosionsartig auf einen anderen Lappen ausbreiten oder auf die andere Lunge ausdehnen. Diese Vorstellung Loeschkes erklärt am einfachsten die Ausbreitungsvorgänge der Entzündung bis zu den Lappengrenzen an denen mechanisch der Übertritt des pneumokokkenhaltigen Exsudats dann größeren Widerstand findet. Erst wenn es dem Körper gelingt genügende Mengen humoraler Abwehrstoffe zu mobilisieren können die in genügender Anzahl vorhandenen Leukozyten die Bakterien phagozytieren und restlos verdauen.

Für die Annahme, daß die kruppöse Pneumonie eine allergische Erkrankung ist, ließen sich auch experimentelle Befunde beibringen.

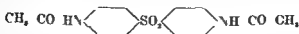
Aus unseren Versuchen ergab sich, daß die Typen I und II besonders gut zu einer Sensibilisierung geeignet sind und daher bei den spezifisch sensibilisierten Tieren die Infektion zur geeigneten Zeit auch am häufigsten zur Ausbildung einer Pneumonie führt. Jedoch dürfen auch unspezifische Sensibilisierungen in ihrer Bedeutung nicht unterschätzt werden. So ließ sich z. B. in einigen Versuchen beobachten, daß die intranasale Infektion mit Typ I bei einer bestimmten

Kulturverdünnung bei nichtsensibilisierten Kontrollen 24 Stunden nach der Infektion nur zur Ansammlung von Leukozyten um die Bronchiala te herum geführt hatte hingegen dieselbe Kulturverdünnung bei Tieren die 24 Stunden vorher durch eine intramuskuläre Terpentininjektion sensibilisiert worden waren ausgedehnte pneumonische Herde erzeugte. Noch ausgesprochener war die stärkere Reaktion der Lunge bei den Tieren, die nach der intramuskulären Sensibilisierung durch Terpentin mit Typ II infiziert worden waren. Ähnliche Sensibilisierungen wären vielleicht auch denkbar durch Narkose, chirurgische Eingriffe usw.

Daß man bei Mäusen durch Vorbehandlung mit Extrakten aus Pneumokokken nicht nur eine Sensibilisierung sondern auch einen hochgradigen Schutz gegen Pneumokokkeninfektionen erreichen kann, ergibt sich aus zahlreichen Beobachtungen. Durch mehrmalige Vorbehandlung mit wäßrigen Extrakten aus Pneumokokken die mit Kohlensäureschnee zerrieben und dann steril filtriert worden waren, gelang es uns Mäuse vor einer Infektion mit vielfach tödlichen Dosen derselben Kokken zu schützen. Während z. B. in einem unvorbehandelten Kontrollen der intraperitonealen Infektion erlagen blieben von 16 Tieren die mit Dosen von 0,1—1,0 ccm des Pneumokokkenextraktes vorbehandelt worden waren, 14 Tiere am Leben.

Haben wir Anhaltspunkte daß den kruppösen Pneumonien beim Menschen solche sensibilisierenden Erkrankungen vorzu gehen? In der Tat weisen immer mehr Kliniker darauf hin daß kruppöse Pneumonien häufig auf unscheinbare Erkältungskrankheiten wie Schnupfen, Bronchitis usw. folgen die zur Sensibilisierung geführt haben. Am zweckmäßigsten wäre es deshalb schon diese sensibilisierenden Erkältungskrankheiten zum mindesten bei Kindern stets ernst zu nehmen und richtig zu behandeln und auszuhelen.

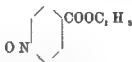
Buttle, Stephenson, Smith, Dewing und Foster sowie Fourneau, Tréfouel, Nitti und Bovet machten auf eine beachtliche Pneumokokkenwirkung von Sulfonverbindungen aufmerksam. Eine den Protosil Präparaten überlegene Wirkung zeigte nach zahlreichen auch von uns durchgeführten Vergleichsversuchen bei subkutaner Injektion in Form von wäßrigen Suspensionen die Sulfonverbindung



Bei der oralen Darreichung dieser Verbindung war die Überlegenheit infolge schlechter Verträglichkeit nicht vorhanden, daran scheitert auch die breitere praktische Anwendung zu scheitern.

Gute Wirkung bei allen Pneumokokkentypen, besonders auch dem Typus III, zeigte das Tibatin so daß es bei Versagen oder Unverträglichkeit des Sulfapyridin versucht werden kann

Einen neuen Ausblick in der Therapie der Pneumokokkeninfektionen eröffnen vielleicht gewisse *Nitroester* auf deren Wirkung wir in den vergangenen Jahren aufmerksam wurden, aufbauend auf den Erfahrungen, die wir in gemeinsamer Arbeit mit Mietzsch und Klarer bei den Sulfonamid und anderen bei bakteriellen Infektionen wirksamen Schwefelverbindungen gesammelt hatten. Unter der großen Reihe von Verbindungen sei ein von Meiser synthetisierter, als *Amonal* bezeichneter Nitroester von der folgenden Konstitution hervorgehoben



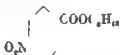
Wirkung zeigten ferner eine große Reihe ähnlicher Verbindungen. Nachdem bereits in Deutschland und Amerika eine Nachprüfung unserer Ergebnisse mit *Amonal* eingeleitet war, berichteten auch Mäver und Oechslin in Frankreich über chemotherapeutische Erfolge mit Nitroestern. Der Weg, auf dem wir zu diesen Verbindungen gelangten, war folgender: Von Klarer und Mietzsch, die die Prontoile synthetisiert hatten, wurde die wichtige Tatsache gefunden, daß im Benzolkern die para-Stellung der Stickstoffgruppe zu der Sulfonamidgruppe für die Wirkung von ausschlaggebender Bedeutung ist. Bald wurde auch erkannt, daß die Wirkung nicht allein auf die Azo- und Aminogruppe beschränkt ist, sondern daß z. B. auch entsprechende Verbindungen mit der Nitrogruppe eine gute Wirkung zeigten. Obwohl die Sulfonamidgruppe auch heute die praktisch wichtigste Bedeutung in der Chemotherapie der bakteriellen Erkrankungen hat, wurde von verschiedenen Seiten aus diese Schwefelgruppe variiert und bald auch festgestellt, daß der Sulfon-, Sulfoxid- und Thioethergruppe eine Wirksamkeit in den experimentellen Versuchen bei bakteriellen Infektionen zukommt. Schon von den ersten synthetischen Versuchen an zogen wir immer wieder die Carbonamidgruppe in den Kreis der Untersuchungen hinein. Mit diesen Verbindungen konnte eine gewisse Wirkung bei pneumokokkeninfizierten Mäusen festgestellt werden. Der neue Gedanke, die Carbonylgruppe mit dem in der Chemotherapie der bakteriellen Infektionen so wichtigen Schwefel zu kombinieren, führte die beiden Chemiker Schönhöfer und Meiser zur Synthese der neuen Verbindungen, die in ihrer Wirkung auch wirklich weit über alle bisher Erzielte hinausgingen. Die erste wirksame Verbindung war das 4,4-Dinitrodibenzoyl

disulfid. Ein weiterer Fortschritt wurde erzielt, als man die einfachen Thioester auch zur Prüfung heranzog. Auch hier konnte die gute Wirkung dieser Verbindungsklasse bestätigt werden. Der nächste Schritt ergab sich zwangsläufig aus der nahen Verwandtschaft der p-Nitrobenzoesäurethioester zu den einfachen nichtschwefelhaltigen Estern dieser Säure, wobei sich wiederum die gute Wirkung gegenüber Pneumokokken bestätigte. Auf diesem Wege gelangten wir zu den erwähnten einfachen chemischen Verbindungen vom Typ des Amonal mit einer ausgesprochen guten Wirkung gegenüber Pneumokokkeninfektionen.

Für die Versuche wurde Amonal in einer 10%igen Lösung in Öl verwendet, in der es sehr gut verträglich ist. Mäuse und Ratten vertrugen beispielsweise in dieser Form 2 g und mehr der reinen Substanz pro Kilogramm Körpergewicht. Lokal wird bei subkutaner und intramuskulärer Injektion dieser Lösung keine Gewebsschädigung beobachtet.

Das Amonal besitzt eine spezifische Wirkung gegenüber Pneumokokkeninfektionen, die besser ist als die der erwähnten Sulfonamide gegenüber Streptokokken. War die Wirkung nur gering bei Menschen, bereitet die Zuführung hoher Medikamentendosen in öliger Lösung jedoch Schwierigkeiten.

Im Experiment noch besser wirkte das *Amonal A*.



Amonal A ist ebenfalls eine in Wasser unlösliche, in Öl dagegen gut lösliche aromatische Verbindung, ähnlich dem Amonal.

In zahlreichen Versuchen an mit Typ I infizierten Mäusen, die im Abstand von etwa 8 Stunden im ganzen 3mal behandelt wurden, konnten 80–90% aller Tiere geheilt werden, während sämtliche Kontrollen in 24–48 Stunden der Infektion erlagen.

Gegenüber Typ II, der nach unseren Erfahrungen etwas schlechter zu beeinflussen ist als Typ I, konnten in vielfachen Versuchen ebenfalls eindeutige Wirkungen erzielt werden, bisweilen sogar schon Heilungen durch eine einmalige Behandlung. So überlebten in einem nur einmalig mit Amonal A angesetzten Versuch 48 Stunden nach der Infektion von 20 behandelten Tieren noch 18 von 12 Kontrollen hingegen kein einziges Tier mehr. 8 Tiere blieben bereits nach dieser einmaligen Amonal A Behandlung gesund. Als kleinste wirksame Dosis war in diesem Versuch 1 ccm einer 0,4%igen Lösung verabreicht worden, als größte Dosis 10 ccm einer 10%igen Lösung.

Die Kombination von Amonal A und Serum ist imstande, auch bei schwersten Infektionen, wo weder Amonal A noch Serum allein einen Erfolg haben, Heilungen zu bewirken, wie der folgende Versuch zeigt, in welchem absichtlich eine abnorm schwere Infektion durch Verwendung einer konzentrierten 24stündigen Pneumokokkenkultur Typ I zur intraperitonealen Infektion gesetzt wurde. Es starben von 20 nichtbehandelten Kontrollen sämtliche Tiere, hingegen überlebten von 10 nur mit Serum (0,2 ccm subkutan) behandelten Tieren 5, von 10 Tieren die abwechselnd Amonal und Serum erhalten hatten noch 9! Als erste Dosis war Amonal A 25%ig 0,2 ccm 1 Stunde nach der Infektion verabreicht worden, als 2. Dosis 4 Stunden nach der Infektion 0,2 ccm Serum, als 3. Dosis 24 Stunden nach der Infektion die oben erwähnte Amonaldosis und als 4. Dosis 28 Stunden nach der Infektion noch einmal Serum. Wurde als erste Dosis Serum gegeben und als zweite Amonal A usf., so war der Erfolg ähnlich gut und der Serumbehandlung allein deutlich überlegen. Es blieben alle 10 behandelten Tiere endgültig gesund.

Entsprechend besser als mit Amonal A resp. Serum allein war die kombinierte Behandlung auch beim Pneumokokkentyp II.

Von Mäusen, die mit Pneumokokken Typ II infiziert und dann etwa 2 Stunden nach der Infektion nur einmal behandelt wurden, lebten

	24 Std nach der Infektion	Es blieben gesund
von 12 infizierten und nichtbehandelten Tieren	1	0
von 10 mit Amonal A 25%ig behandelten Tieren (5%ig 0,5 ccm)	7	0
von 10 Serum (0,5 ccm)	10	0
von 10 gleichzeitig mit denselben Dosen Amonal + Serum behandelten Tieren	10	9

Zwar bewirkten in diesem Versuch Amonal A und Serum allein auch schon wesentliche Lebensverlängerungen, aber keine endgültigen Heilungen, wie sie bei den mit Amonal A und Serum behandelten Tieren eintraten. Als Serum wurde das Pneumokokkenserum der Behringwerke für Typ I und II verwendet.

Sulfathiazol wirkte per os verabreicht nach unseren experimentellen Erfahrungen bei Pneumokokkeninfektionen stets noch weniger als Sulfapyridin. Das gleiche wurde von Cooper und Mitarbeitern sowie auch von Long und Bliss festgestellt. Auch Raiziss, Severac und Moetsch erhoben entsprechende Befunde nach experimentellen Infektionen mit Pneumokokkentyp II: überlebten beispielsweise 28% der mit S P behandelten Mäuse, aber nur 3% der mit Sulfathiazol behandelten, bei Typ III Infektionen 12% der mit S P behandelten Tiere gegenüber 3% der Sulfathiazol behandelten. Nach Untersuchungen von A. Fischer wirkt Sulfathiazol bei Mäusen mit

Pneumokokken Typ I Infektionen erst in 50% höherer Dosierung gleich stark wie S P Parenteral verabreicht waren nach unseren Untersuchungen sowohl Tibatin als auch Amonal A dem Sulfapyridin Natrium und dem Sulfathiazol Natrium bei experimentellen Infektionen mit sämtlichen geprüften Pneumokokkenstämmen der Gruppen I, II, III sowie verschiedener V Typen überlegen. Optochin und andere zur Behandlung von Pneumokokkeninfektionen bisher empfohlene Hydrochininderivate sind im Experiment den Sulfonamiden und den genannten Nitroestern weit unterlegen. Ähnlich wie Sulfathiazol verhalten sich gegenüber Pneumokokken Infektionen die bisher von uns geprüften Sulfathiodiazolverbindungen Sulfapyrimidin und seine Derivate übertreffen die Thiazolverbindungen etwas in ihrer Wirkung.

Da bei der Entfaltung der vollen Wirksamkeit der Sulfonamidpräparate sowie auch der Nitroester der Mitwirkung des Organismus eine entscheidende Bedeutung beizumessen ist scheinen mir gerade bei der Chemotherapie der kruppösen Pneumonie die Verhältnisse in sofern ganz besonders günstig zu liegen als wir es hier bereits mit einem allergisch reagierenden Organismus, wenn auch noch nicht mit einem ausreichend immunisierten zu tun haben. Wenn aber ein auf dem Wege zur Immunisierung befindlicher Organismus zweckmäßig durch ein die Kokken, aber nicht die Zellfunktionen des Körpers schädigendes Chemotherapeutikum unterstützt wird wird ihm die völlige Vernichtung der Kokken leichter gelingen weil bereits eine natürliche Bereitschaft des Organismus zu einer zellulären Mitwirkung besteht. Bei der Pneumonie des Menschen sind nach diesen Erwägungen also bessere Heilerfolge als bei der experimentellen Pneumokokkensepsis zu erwarten.

Das Bemerkenswerteste ist an allen bisher aufgefundenen Verbindungen die chemotherapeutisch gegen Pneumokokken wirksam sind — seien es nun Substanzen der Amonalgruppe Sulfonamid oder Sulfonverbindungen — daß sie ihre Wirkung nicht nur gegenüber einem einzigen Pneumokokkentyp zeigen sondern mehr oder weniger deutlich gegenüber allen Typen. Dies dürfte ein großer Vorzug der Chemotherapie der Pneumokokkeninfektionen gegenüber der spezifischen Serumtherapie sein, abgesehen davon daß spezifisches Serum für die selteneren Pneumokokkentypen zu beschaffen vielfach sehr schwierig sein wird. Es sei nur an die Schwierigkeit der Serumaufbewahrung in den Tropen erinnert oder daran, daß für Typ III Infektionen bis heute kein brauchbares Serum existiert.

Da wir typische kruppöse Pneumonien im Tierversuch nicht mit Regelmäßigkeit und Sicherheit experimentell erzeugen können ist es zweckmäßiger die Auswertung der Pneumokokkenwirksamkeit

der betreffenden Präparate stets erst bei der intraperitonealen Infektion der weißen Maus auszutesten und dann erst in komplizierteren Versuchsanordnungen. In allen unseren Versuchen hat sich bisher ergeben, daß die bei Mäusen mit Pneumokokkensepsis wirksamen Substanzen auch bei Lungeninfektionen der verschiedenen Tierarten die wirksamsten waren. Selbstverständlich werden sich zwischen den Ergebnissen dieser Versuche und den Erfahrungen am Menschen gewisse Differenzen durch andersartige Resorption, andersartigen Abbau der Wirksubstanzen im Körper verschiedenartige Vertraglichkeit usw. ergeben, im ganzen aber läßt sich sagen, daß wir bisher zwischen den Ergebnissen des Tierversuchs und den Erfahrungen am Krankenbett bei Berücksichtigung der genannten Faktoren weitgehendste Übereinstimmung feststellen konnten. Daß mit den im Tierversuch besonders gut wirksamen Nitroestern vom Typ der Amonalverbindungen bisher beim Menschen nicht die gleich guten Erfolge wie im Experiment zu erzielen waren beruht wahrscheinlich darauf, daß die Behandlung mit den wirksamen Dosen dadurch wesentlich erschwert wird, daß diese in Öl gelosten Verbindungen nur bei parentaler Zufuhr gut wirksam sind und größere Mengen als 20 ccm täglich intramuskulär über eine längere Zeit verabreicht als unangenehm empfunden werden, vielleicht kommt auch noch hinzu, daß im menschlichen Körper diese Substanzen anders und schneller zu unwirksamen Produkten abgebaut werden, vielleicht sogar zu p-Aminobenzoessäure. Aussicht auf erfolgreiche Anwendung chemischer Substanzen bei den Pneumokokkeninfektionen des Menschen werden wir auf jeden Fall aber nur dann haben, wenn diese Substanzen bei den Infektionen mit den verschiedenartigen Pneumokokkentypen im Tierversuch gut wirken. Als zuverlässigster Test der Auswertung hat sich bisher die Pneumokokkeninfektion der weißen Maus erwiesen. Daß die Heilergebnisse bei diesem Test in der Regel nicht so gut ausfallen wie bei den Kruppösen Infektionen des Menschen ergibt sich zwangsläufig aus dem so viel schwereren Ablauf der Infektion beim Tier, der die Versuchstiere im allgemeinen schon nach 24 Stunden erliegen. Wir sind uns bewußt, daß gerade bei den Pneumokokkeninfektionen bisher noch keine Wirksubstanzen aufgefunden worden sind, die eine gleich gute Wirkung wie die Sulfonamide gegenüber Streptokokken, Gonokokken, Meningokokken und Anaerobier Infektionen besitzen. Daß sie durch eine weitere intensive Zusammenarbeit zwischen experimentell medizinischer Forschung und Chemie zu schaffen sein werden ist unsere Überzeugung. Wenn erst bei den verschiedenartigen Pneumokokkeninfektionen einmal Substanzen von noch weit besserem Wirkungsgrad im Experiment vorliegen, wird es auch gelingen die Kruppösen Pneumonien des Menschen noch besser zu beeinflussen, vor allem aber auch

die oft noch mangelhaft auf die bisherige Therapie ansprechenden Bronchopneumonien die Pneumokokkenperitonitis und die Pneumokokken Meningitis

MacLeod sowie Schmidt, Clausen und Starks haben im Experiment beobachtet, daß Behandlung mit kleinen Gaben S P an pneumokokkeninfizierte Tiere zu einer gewissen Sulfonamidfestigkeit der Stimme gegenüber S P, Sulfathiazol und Sulfamethylthiazol führten. In eigenen Versuchen in denen wir Pneumokokken in 10 bis 100 Pa.sagen über sulfonamidhaltige Nährboden geschickt hatten, konnten wir noch kein Festwerden der geprüften Stämme vom Typ I, II III und X 15 gegenüber S P, Sulfathiazol, Sulfapyrimidin und der Methylverbindung des Sulfapyrimidins feststellen. S P Verabreichung beeinflusste das Zustandekommen der Immunität gegenüber Pneumokokken bei Ratten nicht nachteilig (Curnen und MacLeod)

Literatur

- Becker Munch med Wschr 1934 1487
 Beumer Dtsch med Wschr 1939 26
 Bieter Larson Cranston Levine J of Pharmacol 66 902 (1940)
 Bliss Feinstein Carrett und Long Proc Soc exper Biol a Med 40 619 (19 9)
 Buttle Stephenson Smith Dewing und Foster Biochemic J 32 1101 (1938)
 Cooper Gross und Lewis Proc Soc exper Biol a Med 42 471 (1939)
 Curnen und MacLeod J of exper Med 75 77 (1942)
 Domagh Angew Chem 48 607 (1935) Klin Wschr 1937 1412 Zbl Bakt. Orig 144 906 (1939)
 Fischer Arch. internat. pharmacodyn. Ther 65 345 (1941)
 Fourneau Tréfouél Nitti und Bovet C r des Sciences Paris 1937 999
 Gregg und Mitarbeiter J chin Invest. 19 907 (1940)
 Gross und Cooper Proc Soc exper Biol a Med 36 975 311 530 und 678 (1937)
 — Cooper und Lewis Urologic Rev 1939 ref Nederl Tijdschr Geneesk 1939 Nr 33 4127
 Großmann Z Immunforsch 90 144 (1937)
 — und Terbrüggen Z Immunforsch 91 367 (1938)
 Gundel Die ansteckenden Krankheiten Verlag Thieme Leipzig 1935
 Hallermann und Kähler Klin Wschr 1930 600
 Ravens Hansen und Kramer Proc Soc exper Biol a Med 42 408 (1939)
 Hegler Med Welt 1939 1146 Dtsch med Wschr 1940 1 981
 Länger und Martin Schweiz med Wschr 1943 399
 Lauche Handbuch der speziellen Anatomie und Histologie III/1 (1928)
 Lemaire Nitti und Cottet C r Soc Biol Paris 135 778 (1941)
 Loeschke Beitr path Anat 86 201 (1931) Mehr Kinderheilk 41 130 (1938)
 Long und Bliss Proc Soc exper Biol a Med 43 317—323 (1940)
 MacLeod J amer med Assoc 113 1405 (1939)
 Mayer und Gechsfin C r Soc Biol Paris 130 1562 (1939) Arch internat Pharmacol et Ther 62 211 (1939)
 Mellon Proc Soc exper Biol a Med 36 555 (1937)

- Myers und Price Rep Cent Soc Clin Investag 1938
 Neufeld Kolle Kraus und Uhlenhuth Handb der path. Mikroorg 4 (1928)
 Opitz Berl Med. Ges 10 I 1940 ref Dtsch med Wschr 1940, 205
 Osterholz Zbl Bakter Orig 142 293 (1938)
 Pulver und Suter Schweiz med Wschr 1943 403
 Raiziss Journ of Chemother 14 I 91 (1938) Proc Soc exper Biol a
 Med 40 434 (1939)
 — Severac und Moetsch Science 1941 Nr 2406 46
 Rosenthal Bauer und Branham Publ Health Rep 52 Nr 48 S 667
 (1937)
 Röbke Handbuch d spez Anat und Histologie III/1
 Sadusk New England J Med 219 787 (1938)
 Schmidt Olausius und Starks Proc Soc exper Biol a Med 45 956
 (1940)
 Severin Wien med Wschr 1938 418
 Stolz Deutsch Tierärztl Wschr 1943 91/22 205
 Whitby Lancet 1937 I 1517 Lancet 1938 1210

Wirkungsweise der Sulfonamide und ihrer Derivate bei bakteriellen Infektionen

Nach unseren ersten Erfolgen mit den Sulfonamiden bei experimentellen Streptokokkeninfektionen war es zunächst noch sehr schwer, etwas über den Wirkungsmechanismus dieser Substanzen auszufragen. Da Prontosil rubrum, Prontosil solubile und P A in Konzentrationen 1:100 in Wasser, Bouillon und Serumbouillon im üblichen Desinfektionsversuch Streptokokken selbst bei stundenlanger Einwirkung nicht abtöteten. Gegenüber den bekannten Desinfektionsmitteln mußte man die desinfektorische Kraft von Prontosil rubrum, Prontosil solubile und Prontalbin (p-Aminophenylsulfonamid) als außerordentlich gering bezeichnen. Chandler und Janeway sahen in Bouillonkulturen die 1:10000 P A enthielten, — also Konzentrationen, wie sie etwa nach therapeutischen Gaben im Blut des Menschen auftreten — nach 18 Passagen noch die Virulenz hämolytischer Streptokokken erhalten. Auch heute sind die Ansichten über den Wirkungsmechanismus der neuen therapeutischen Mittel noch nicht restlos geklärt. Nach unseren experimentellen Ergebnissen dürfte die erste Phase der Wirkung jedoch stets in einem direkten Angriff auf die Keime zu sehen sein.

Die direkte Beeinflussung vieler hämolytischer Streptokokkenstämme läßt sich durch besondere Versuchsanordnungen nachweisen und zwar wird sie am besten durch die Blutplattenmethode bewiesen. Setzt man defibriniertes Blut bestimmte Sulfonamide zu — II Prontalbin oder die Ulron Präparate, Sulfapyridin resp Sulfathiazol und gießt dieses Gemisch mit Agar zu Blutplatten aus, so sieht man in den Platten die erwähnten Substanzen in Konzentrationen

1 5000—1 20000 enthalten, eine deutliche Wachstumshemmung manchmal sogar ein völliges Ausbleiben des Wachstums der zugeetzten Keime. Der Erfolg wechselt mit den verwendeten Streptokokkenstämmen. P. A. Sulfapyridin, Sulfathiazol und Marfanil zeigen bei dieser Versuchsanordnung gewöhnlich dem Prontosil rubrum und Prontosil soluble überlegene Wirkungen. Manchmal entwickeln sich die Kolonien auf den S. A. haltigen Blutplatten nur zu Zwergkolonien und die Hämolyse bleibt aus. Colebrook und Mitarbeiter erbrachten den Nachweis einer das Bakterienwachstum hemmenden Sulfonamidwirkung mit der „Rotating tube method“. Neter zeigte, daß P. A. auf gewaschene Streptokokken in physiologischer Kochsalzlosung bei 37° und 43° keine abtötende Wirkung ausübte, hingegen in der selben Zeit in Nährbouillon eine das Wachstum hemmende Wirkung zeigte.

Zum Nachweis der Hemmung von Sulfonamiden auf β hämolytische Streptokokken der Gruppe A sei folgendes Beispiel angeführt:

24stündige Kultur 1 : 1 Million verdünnt, davon 1 Tropfen in 10 ccm Blutagar eingesät.

Konzentration der S. A. in der Blutplatte	1 : 1000	1 : 5000	1 : 10000	1 : 20000	1 : 40000
Prontalbin	0	0	0	0	0
Sulfapyridin Na	0	0	0	0	0
Sulfathiazol Na	0	0	0	0	0
N 989 { Marfanil Prontalbin } zu Eleudron } gleichen Teilen	0	0	0	0	0
N 983 { Marfanil Pront rubr } zu Eleudron } gleichen Teilen	0	0	0	0	0

0 = kein Wachstum, keine Hämolyse

Wachstum der Kokken auf nicht S. A. haltigen Kontrollblutplatten + + -

+ + + = starkes Wachstum, Hämolyse

Beispiel für Streptokokken der serologischen Gruppe B Streptokokkenstamm B 23 24stündige Kultur 1 : 500000 verdünnt 1 Tropfen in 10 ccm Blutagar eingesät.

	1 : 1000	1 : 5000	1 : 10000	1 : 20000	1 : 40000
Prontalbin	0	0	0	0	0
Sulfapyridin Na	0	0	0	0	0
Sulfathiazol Na	0	0	0	0	0
Debenal (Sulfapyrimidin)	0	0	0	+	+

Wachstum auf den Kontrollplatten + + +

Don. gk. u. d. H. gler. Ch. = ther. p. S. A. n. g.

Beispiel für Streptokokken der serologischen Gruppe C (*Streptococcus pyogenes animalis*) Streptokokkenstamm C 539 24stündige Kultur 1 500 000 verdünnt 1 Tropfen in 10 ccm Blutagar eingesät.

	1 1000	1 5000	1 10000	1 20000	1 40000
Prontalbin	II	0	0	0	++
Sulfapyridin Na	0	0	0	+	+
Sulfathiazol Na	0	0	0	0	0
Debenal	II	0	0	0	++

Wachstum auf den Kontrollplatten +++

Beispiel für Streptokokken der serologischen Gruppe G Streptokokkenstamm G 628 24stündige Kultur 1 500 000 verdünnt 1 Tropfen in 10 ccm Blutagar eingesät.

	1 1000	1 5000	1 10000	1 20000	1 40000
Prontalbin	0	0	+	++	+++
Sulfapyridin Na	0	0	0	+	+++
Sulfathiazol Na	II	0	0	0	0
Debenal Na	0	0	0	0	0
N 982	0	0	0	0	0
N 983	0	II	0	0	0

Wachstum auf den Kontrollplatten +++

Nach Untersuchungen von Ivanovics in p Aminobenzoesäure freien Nährboden sind die zur serologischen Gruppe B (*Streptococcus agalactiae*) gehörenden Streptokokken gegenüber P A am empfindlichsten, weniger empfindlich die Stämme der Gruppe C (*Streptococcus pyogenes animalis*, *Streptococcus equi*), noch weniger empfindlich Enterokokken.

Bemerkenswert erscheint auch die Tatsache, daß Streptokokken, die von klinisch, bisweilen durch die Sektion gesicherten Fällen von Endocarditis lenta stammten, im Plattenversuch sehr gut beeinflussbar waren. So zeigte ein von Hornung überlassener Stamm totale Wachstumshemmung in Blutplatten die = II Ultron C in der Verdünnung 1 20000 enthielten. Ähnlich verhielten sich uns von Burgers freundlicherweise überlassene Viridanstämme. Bei letzteren beobachteten wir nach öfteren Passagen auf künstlichen Nährböden allerdings bisweilen ein Ausbleiben des Vergrünens. Einige Stämme, die von Patienten stammten, die unter dem Bild einer Endocarditis lenta gestorben waren spalteten Aeskuin und wuchsen auch auf Endogar sie mußten deshalb vielleicht den Enterokokken zugeordnet werden. Über die bakterio-statische Wirkung von P A auf Enterokokken hat auch Neter berichtet. Nach den sehr eingehenden

Untersuchungen von Zeissler und Gunther zeigen aus einwandfreien Fällen von Endocarditis lenta gezüchtete Viridansstreptokokken eine erhebliche biologische Variationsbreite, es gibt bis heute noch keine eindeutige Definition des Streptokokkus viridans. Dieser Ansicht können wir auf Grund unserer Untersuchungen nur voll zustimmen. Zu der Frage der Streptokokkentypendifferenzierung scheint uns noch sehr vieles gerade in dieser Hinsicht einer Klärung bedürftig. Nach allen bis her vorliegenden klinischen Beobachtungen ist gerade die Endocarditis lenta diejenige Streptokokkeninfektion, die sich praktisch durch die Sulfonamide am schlechtesten beeinflussen läßt. Die schlechte Ansprechbarkeit der Krankheit auf Sulfonamidbehandlung hat aber anscheinend nicht nur in der verschiedenen biologischen Eigenart gerade dieser Keime ihre Ursache, sondern offenbar auch in anderen Faktoren auf die noch eingegangen werden wird.

Gegenüber verschiedenen Pneumokokkenstämmen zeigten in der Blutplatte Hemmung

Prontalbin	1	5000 bis 1	10000	bei Typ I, II, III und V
Sulfapyridin	1	5000 bis 1	20000	bei Typ I, II, III und V,
Sulfathiazol	1	10000 bis 1	20000	bei Typ I, II, III und V,
Sulfapyridin Natrium	} zeigten bei allen Typen noch in der Verdünnung 1:20000 Hemmung			
Sulfathiazol Natrium				

Gegenüber Pneumokokken kann man bei geringer Keimensaatz auch mit den meisten übrigen Sulfonamiden oft schon Hemmungswerte bis 1:20000 resp. 1:40000 erreichen, die mit Sulfapyridin resp. Sulfathiazol erzielbaren Werte liegen dann nur wenig höher als die schon mit p-Aminophenylsulfonamid gefundenen. Nach Grumbach und Hegglin zeigten virulente Pneumokokkenstämmen eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Sulfonamiden.

Amonal ist bei dieser Versuchsanordnung nicht wirksam. Hier ist also zwischen den Ergebnissen des Plattenversuchs und des Tierversuchs ein erheblicher Unterschied, indem im Tierversuch Amonal besser wirkt als Sulfapyridin und Sulfathiazol und S.P. wiederum besser als S.Th. während S.Th. im Plattenversuch in der Regel auch dem S.P. noch etwas überlegen ist.

Besonders erstaunlich war die Einwirkung einiger Sulfonamide im Plattenversuch gegenüber den anaeroben Gasbrandern. Versetzt man frisches defibriertes Kaninchenblut mit anaeroben Keimen in Gegenwart von wirksamen Sulfonamiden so zeigt sich in den Blutplatten die 1—2 Stunden nach Bebrütung der Mischung im Brutschrank ausgegossen werden, daß das Wachstum der Gasbranderreger oft vollkommen verhindert ist. So konnte auf diese Weise

gegenüber Pararäusbrandbazillen schon mit den Ultron Präparaten eine deutliche Wirkung erzielt werden, allerdings auch nur bei mäßiger Keimeinsaat. Mit Marfanil sahen wir völlige Hemmung gegenüber dem Pararäusbrand noch bei Konzentrationen 1 : 2500 bis 1 : 20000 in der Blutplatte. Gegenüber dem Fraenkel Bazillus war die Wirkung besonders bei den Ultron Präparaten geringer, mit Marfanil erzielten wir in einigen Versuchen bei Konzentrationen 1 : 1000 in der Blutplatte völlige Hemmung, auch in Konzentrationen 1 : 2500—1 : 20000 noch deutlich Hemmungswirkungen. Das P A zeigte in denselben Versuchen keine Wirkung bei gleichen Konzentrationen. Gegenüber dem Novy Bazillus sahen wir Entwicklungshemmungen in Konzentrationen 1 : 1000—1 : 10000. Marfanil in der Blutplatte. Bei Einsaat sehr weniger Keime erzielt man bisweilen noch bessere Ergebnisse. Auch gegenüber dem *Bac. histolyticus* und Tetanusbazillen übte Marfanil bei der beschriebenen Versuchsanordnung einen deutlichen Hemmungseffekt aus.

Bei geringen Keimeinsaat erzielt man gegenüber Pararäusbrandbazillen mit Marfanil sogar noch Hemmungswerte bis zu Verdünnungen von 1 : 40000—1 : 80000. Gegenüber Fraenkel und Novy Keimen werden diese hohen Werte nie erreicht, aber allen anderen Sulfonamiden wie Sulfapyridin, Sulfathiazol, Globucid, Sulfapyrimidin u. a. m. ist das Marfanil auch gegenüber diesen Keimen klar überlegen wirksam. Während es in Konzentrationen von 1 : 2500 resp. 1 : 5000 bisweilen auch 1 : 10000 d. h. 10 mg% das Wachstum dieser Keime noch völlig unterbindet, zeigen die genannten Gasödemkeime in Gegenwart der anderen Sulfonamide schon starkes Wachstum. Auch gegenüber *Histolyticus* und *Gigas* Keimen werden mit Marfanil Hemmungswerte bis 1 : 20000 erzielt, während schon bei 1 : 1000 P A, S P, Sulfathiazol und Globucid diese Keime üppig wachsen. Diese Wirkung gegenüber den Gasödemkeimen ist weitgehend unabhängig von der Löslichkeit der verwendeten Substanzen. Das schwerlösliche 1,5 Naphthalin disulfosaure Salz des p-Amino-methylbenzolsulfonamids, das Marfanil B, ist trotz seiner geringen Löslichkeit in Blutplatten gegenüber sämtlichen für den Menschen bedeutungsvollen Gasödemkeimen immer noch wirksamer als die gut löslichen Natriumsalze der anderen Sulfonamide, weil die geringen Konzentrationen, in denen das Naphthalin-disulfosaure Salz des Marfanil löslich ist, immer noch wirksamer sind als die vielfach höheren Konzentrationen anderer Substanzen.

Diese Ergebnisse stehen in weitgehender Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Zeissler, dem besten Kenner der Anaerobierzüchtung. Die mit einer von unseren Versuchen etwas abweichenden Technik auf Menschenblutplatten erzielten Ergebnisse wurden von Zeissler in der Klin. Wschr. 1943 in einer übersichtlichen Zusammenfassung veröffentlicht. Einige mir von Zeissler überlassene eindrucksvolle Einzelprotokolle folgen hier:

Eine weitgehende Hemmung des Wachstums von Anaerobiern sowie von Streptokokken und Staphylokokken kann man auch erzielen, wenn man in 10 ccm Blutagar, der mit diesen Keimen beimpft ist, 100—200 mg Mull einbringt, der Prontalbin/Marfanil resp. Ultron C/Marfanil zu jeweils 1% resp. 2,5% enthält.

Sulfathiazol

Fraenkel'scher Gasbazillus (B. Welchii B. perfringens)

Sulfathiazol	Kontrollen	1 : 1250	1 : 2500	1 : 5000	1 : 10000
Keime					
conc	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++
1/5	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++
1/100	+++	+++	+++	+++	+++
1/500	++	++	++	++	++
1/10000	244	252	248	240	204

Globucid

Fraenkel'scher Gasbazillus (B. Welchii B. perfringens)

Globucid	Kontrollen	1 : 1250	1 : 2500	1 : 5000	1 : 10000
Keime					
conc	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++
1/5	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++
1/100	+++	+++	+++	+++	+++
1/1000	++	++	++	++	++
1/10000	300	308	324	272	306

 Marfanil = saures Salz des β -Aminomethylbenzolsulfonamid

Fraenkel'scher Gasbazillus (B. Welchii B. perfringens)

il	Kontrollen	1 : 1250	1 : 2500	1 : 5000	1 : 10000	1 : 20000	1 : 40000	1 : 80000
+++++	0	0	0	+++++)	+++++	+++++	+++++	+++++
+++++	0	0	0	+++++)	+++++	+++++	+++++	+++++
+++	0	0	0	+++)	+++	+++	+++	+++
++	0	0	0	++)	++	++	++	++
340	0	0	0	190)	370	322	412	

¹⁾ Nach 24stündiger Bebrütung kein Wachstum sondern — im Gegensatz zu den Kontrollen und den anderen Platten — erst nach 48stündiger Bebrütung

Marfanil II = 15 Naphthalin-disulfosaures Salz des γ Aminomethylbenzol sulfonamid.

Fraenkelscher Gasbazillus (B Welchii perfringens)

15 Naphthalin disulfosaures Salz des Marfanil	Kontrollen	1 1250	1 2500	1 5000	1 10000	1 20000
Keime						
conc	+++++	II	0	0	+ ¹⁾	+ ¹⁾
$\frac{1}{10}$	+++++	0	0	0	0	++++
$\frac{1}{100}$	++++	0	0	0	++	++
$\frac{1}{1000}$	++	0	0	0	+	+
$\frac{1}{10000}$	25	0	0	0	04	150

Sulfathiazol

Novyscher Bazillus des malignen Ödems (B oedematiens)

Sulfathiazol	Kontrollen	1 1250	1 2500	1 5000	1 10000
Keime					
conc	R ²⁾	R	R	R	R
$\frac{1}{10}$	R	R	R	R	R
$\frac{1}{100}$	R	P	R	R	R
$\frac{1}{1000}$	R	R	R	R	R
$\frac{1}{10000}$	9	15	21	26	14

Globucid

Novyscher Bazillus des malignen Ödems (B oedematiens)

Globucid	Kontrollen	1 1250	1 2500	1 5000	1 10000
Keime					
conc	II	R	P	R	R
$\frac{1}{10}$	R	R	R	R	R
$\frac{1}{100}$	R	R	R	P	II
$\frac{1}{1000}$	R	R	R	P	R
$\frac{1}{10000}$	6	,	1	R	R

1) Kolonien nur mit dem Plattenkulturmikroskop erkennbar

2) Bakterienrasen

Marfanil

Novy'scher Bazillus des malignen Ödems (B. oedematis)

Marfanil	Kontrollen	1 1250	1 2500	1 5000	1 10000	1 20000	1 40000	1 80000
Keime								
conc	++++	0	0	0	0	+++	+++	+++
1/5	++	0	0	0	0	++	++	++
1/100	183	0	0	0	0	172	248	228
1/1000	33	0	0	0	0	0	30	68
1/10000	12	0	0	0	0	0	4	7

Marfanil „B

Novy'scher Bazillus des malignen Ödems (B. oedematis)

1,5 Naphthalin disulfosaures Salz des Marfanil	Kontrollen	1 1250	1 2500	1 5000	1 10000	1 20000
Keime						
conc	+++++	0	0	+++++	+++++	+++++
1/5	+++++	0	0	++	++++	++++
1/100	+++	0	0	0	0	+++
1/1000	++	0	0	0	braun	++
1/10000	26	0	0	0	0	+

Infiziert man umgekehrt Kleiderstoff mit den Bazillen und bringt diese infizierten Stoffsetzen in einen Blutagar der Marfanil in Konzentrationen 1 5000 bis 1 25000 enthält so sieht man daß von diesen infizierten Tuchstückchen aus kein oder nur ein stark verzögertes Auswachsen erfolgt während dieselben Tuchstückchen in gewöhnliche Blutplatten eingebracht sehr rasch zur Entwicklung einer Unzahl von Keimen und Zerstörung des Blutes führen

Aus diesem Grunde ist immer wieder zu betonen daß ein Erfolg der Therapie der Anaerobierinfektionen mit Marfanil nur dann zu erwarten ist wenn diese Konzentrationen von 1 5000 bis 1 25000 Marfanil im Blut und in den Geweben durch regelmäßig wiederholte genügend hohe Marfanildosen im Abstand von 4—8 Stunden ohne Unterbrechung Tag und Nacht gegeben, für einige Tage gewährleistet ist. Durch die lokale Anwendung des Marfanil (HCl Salz) sowie des schwerlöslichen Marfanil B oder des Marfanil Prontalbin Puders sowie anderer Marfanil Puder werden in den Wunden so hohe Konzentrationen erzielt daß kein Gasödembazillus mehr zur Entwicklung kommt. Bei frühzeitiger Anwendung genügender Dosen kann man sogar bei Anwesenheit von 4—5 Gasödemkeimarten in der Wunde

jede Ausbreitung der Infektion unterbinden Bis zu 3 Stunden nach der Infektion ist durch lokale Marfanil Anwendung das Auskeimen der Sporen und die Entwicklung sämtlicher bisher in Erdproben von uns untersuchter Gasödemkeime (Fraenkel, Novy, Pararauschbrandbazillen, *Bacillus histolyticus*, *Bacillus Gigas*) zu unterbinden, sechs Stunden nach der Infektion sind oft schon zahllose Keime entwickelt und in die Tiefe vorgedrungen, so daß zu diesem Zeitpunkt oder gar noch später endgültige Heilerfolge nur sehr viel schwerer zu erzielen sind Bestreut man hingegen die Wunde innerhalb von 2 Stunden nach der Verletzung mit Marfanil Pudern, selbst wenn sie so schwer mit Gasödemkeimen enthaltenden Erden infiziert sind, daß schon 6 Stunden nach der Verletzung kein einziges Tier mehr durch Wundausschneidung resp große intravenöse Gasödemserumgaben zu retten ist, so rettet man schon den größten Teil der Tiere, selbst wenn man die gesamte Erde in der Wunde beläßt Schließt man aber an diese erste Lokalbehandlung mit Marfanil Pudern bei der Wundausschneidung 6 Stunden nach der Verletzung noch eine zweite Lokalbehandlung an, so sind in der Regel noch sämtliche gasödeminfizierten Tiere zu retten, ja sogar noch die weitaus meisten, bei denen die Wundausschneidung nun erst 12 oder gar 24 Stunden nach der Verletzung erfolgte Die histologische Untersuchung der frühzeitig mit Marfanil Pudern behandelten Wunden zeigt, daß die Entwicklung der eingesäten Gasödemsporen ausbleibt, während sie bei den Kontrollen oft schon 6 Stunden nach der Verletzung überraschend weit fortgeschritten ist und die Tiere innerhalb von 24 Stunden spätestens, innerhalb von 48 Stunden zum Erliegen bringt Die in der geschilderten Weise behandelten Wunden heilen in der Regel ohne jede Eiterbildung innerhalb von 4 Wochen mit glatter Narbenbildung aus, nur bei den Tieren, bei denen man ohne jede zusätzliche Wundausschneidung die Erde in der Wunde beläßt, zeigte sich gelegentlich Heilung unter Abszeßbildung oft heilt aber auch hier bei Marfanil Behandlung die Erde ein wie ein steriler Fremdkörper

Die Medien des Nährbodens zum Nachweis der Sulfonamidwirkung sind von großer Bedeutung Die Wirkung ist im Plattenversuch viel leichter als in flüssigen Nährböden zu erkennen Am leichtesten ist der Nachweis der Wachstumshemmung und Abtötung durch die Sulfonamide gegenüber Gonokokken und Meningokokken zu erbringen, hier sogar auch in flüssigen Nährböden, während bei den meisten anderen Keimen der Nachweis einer direkten Einwirkung der Sulfonamide mit den Methoden des üblichen Desinfektionsversuches in Bouillonröhrchen nicht überzeugend zu führen war Der Beeinflussung der Gonokokken durch die Sulfonamide in der Aszitesplatte hat Felke große Aufmerksamkeit zugewendet Felke macht für einen

Teil der Versager sogar die verschiedene Resistenz der Gonokokken verantwortlich, er untercheidet

- Typ I, der bei 0,5mg% Uliron C in der Aszitesplatte vollkommen im Wachstum gehemmt wird
- Typ II wächst noch bei 0,5mg%, aber schwächer als die Kontrollen, wird erst bei 1mg% total gehemmt
- Typ III wird von 0,5 und 1,0 mg% überhaupt nicht zum Teil auch nicht von 2mg% gehemmt

Uliron C erweist sich sowohl gegenüber Gonokokken als auch gegenüber Meningokokken und vielen anderen Keimen im Plattenversuch als eins der *in vitro* am besten wirkenden Sulfonamide. Uliron C zeigt im Plattenversuch dem Sulfapyridin und Sulfathiazol gegenüber eine klare Überlegenheit. Wahrscheinlich braucht aus diesem Grunde von Uliron C auch nur ein relativ niedriger Blutspiegel erzielt zu werden, um therapeutische Erfolge bei der Gonorrhoe zu erreichen.

Felke berechnete aus den von Kuhnau für Neo Uliron angegebenen Werten die Mittelwerte und fand bei *Schnellheilungen* der Gonorrhoe Werte von

57	58	39	59	6,2	6,3	} mg %
66	66	67	74	7,9	8,9	

bei Schnellheilungen mit Uliron C Werte von

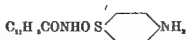
1,2	1,5	1,5	17	175	18	} mg %
185	185	185	20	20	20	
2,15	2,25	2,25	223	225		

Alle Werte sind Mittelwerte pro Fall aus mehreren abendlichen Bestimmungen berechnet.

Mit P A, S P und besonders Uliron C und den Sulfathiodiazolen konnten wir im Plattenversuch auch gegenüber Shiga Ruhrbazillen Typhus und Paratyphus B Bazillen sehr ausgesprochene Hemmungseffekte erzielen, so daß wir auf Grund dieser Beobachtung zu der Anwendung dieser Substanzen bei den genannten Infektionen rieten. Gegenüber Kruse Shiga, Flexner und Y Ruhrbazillen erhielten wir im Plattenversuch mit Sulfathiazol und einigen Thiodiazolen Werte bis zu 1:20000 resp. 1:40000 gegenüber Coli Typhus und Paratyphusbazillen liegen die Hemmungswerte nicht so hoch. Arloing, Thévenot und Viallier sahen eine Entwicklungshemmung bei 7 verschiedenen Colistämmen durch Sulfonamide; ein vollkommener Wachstumsstillstand wurde aber selbst bei S A Konzentrationen von 3—5% noch nicht erzielt. In flüssigen Nährböden beschrieben Rammelkamp und Jewell sowie Kauffmann und Schmitz eine Wirkung von P A gegenüber den echten Kruse Shiga Ruhrbazillen, Flexner und Sonne Bazillen sowie auch gegenüber Typhus und Paratyphus

jede Ausbreitung der Infektion unterbinden. Bis zu 3 Stunden nach der Infektion ist durch lokale Marfanil-Anwendung das Auskeimen der Sporen und die Entwicklung sämtlicher bisher in Erdproben von uns untersuchter Gasödemkeime (*Fraenkel*, *Novy*, *Pararauschbrand* bazillen, *Bacillus histolyticus*, *Bacillus Gigas*) zu unterbinden, sechs Stunden nach der Infektion sind oft schon zahllose Keime entwickelt und in die Tiefe vorgedrungen, so daß zu diesem Zeitpunkt oder gar noch später endgültige Heilerfolge nur sehr viel schwerer zu erzielen sind. Bestreut man hingegen die Wunde innerhalb von 3 Stunden nach der Verletzung mit Marfanil-Pudern, selbst wenn sie so schwer mit Gasödemkeimen enthaltenden Erden infiziert sind, daß schon 6 Stunden nach der Verletzung kein einziges Tier mehr durch Wund-ausschneidung resp. große intravenöse Gasödemserumgaben zu retten ist, so rettet man schon den größten Teil der Tiere, selbst wenn man die gesamte Erde in der Wunde beläßt. Schließt man aber an diese erste Lokalbehandlung mit Marfanil-Pudern bei der Wund-ausschneidung 6 Stunden nach der Verletzung noch eine zweite Lokalbehandlung an, so sind in der Regel noch sämtliche gasödeminfizierten Tiere zu retten, ja sogar noch die weitaus meisten, bei denen die Wund-ausschneidung nun erst 12 oder gar 24 Stunden nach der Verletzung erfolgte. Die histologische Untersuchung der frühzeitig mit Marfanil-Pudern behandelten Wunden zeigt, daß die Entwicklung der eingesetzten Gasödemsporen ausbleibt, während sie bei den Kontrollen oft schon 6 Stunden nach der Verletzung überraschend weit fortgeschritten ist und die Tiere innerhalb von 24 Stunden spätestens innerhalb von 48 Stunden zum Erliegen bringt. Die in der geschilderten Weise behandelten Wunden heilen in der Regel ohne jede Eiterbildung innerhalb von 4 Wochen mit glatter Narbenbildung aus, nur bei den Tieren, bei denen man ohne jede zusätzliche Wund-ausschneidung die Erde in der Wunde beläßt, zeigte sich gelegentlich Heilung unter Abszeßbildung, oft heilt aber auch hier bei Marfanil-Behandlung die Erde ein wie ein steriler Fremdkörper.

Die Medien des Nährbodens zum Nachweis der Sulfonamidwirkung sind von großer Bedeutung. Die Wirkung ist im Plattenversuch viel leichter als in flüssigen Nährboden zu erkennen. Am leichtesten ist der Nachweis der Wachstumshemmung und Abtötung durch die Sulfonamide gegenüber Gonokokken und Meningokokken zu erbringen, hier sogar auch in flüssigen Nährböden, während bei den meisten anderen Keimen der Nachweis einer direkten Einwirkung der Sulfonamide mit den Methoden des üblichen Desinfektionsversuches in Bouillonröhrchen nicht überzeugend zu führen war. Der Beeinflussung der Gonokokken durch die Sulfonamide in der Aszitesplatte hat Felke große Aufmerksamkeit zugewendet. Felke macht für einen



in Dextrose Glyzerin Bouillon eine stärkere Hemmungswirkung als P A gegenüber Tuberkelbazillen, ist jedoch nach unseren Ergebnissen ebenfalls dem Sulfathiazol weit unterlegen, neben den Sulfathiazolen zeigten im Gegensatz zu P A, S P und zahllosen anderen Sulfonamiden nur noch Sulfathiodiazolverbindungen und chemisch verwandte Derivate eine bemerkenswerte Wirkung gegenüber Tbc Bazillen. Gegenüber den Vogel Tuberkelbazillen beobachtete Rist eine hemmende Wirkung von P A und besonders von p Diaminodiphenylsulfon. Eine Einwirkung der Sulfonamide auf Aktinomyzeskulturen stellten Guthing und Gebhardt fest.

Die Hemmungswirkung welche P A und andere Sulfonamide auf Bakterien ausüben, tritt gewöhnlich erst nach einigen Stunden Einwirkung in Erscheinung, bei Überimpfung von Keimen, die schon vorher mit P A in Berührung waren, kann diese Hemmungswirkung sofort einsetzen, wenn sie in ein neues P A enthaltendes Medium überimpft werden. Chandler und Janeway nehmen eine Steigerung der P A Wirkung durch die spezifischen Antikörper an.

White und Parker haben angegeben, daß P A bei 39° eine wesentlich stärkere bakterizide Wirkung aufweist als bei 37°. Als Parasiten wurden Kulturen von Streptokokken Stamm C 203 (Lancefield Gruppe A Typ 1 nach Griffith) benutzt welche auf Pepton Glukosenährböden gezüchtet worden waren. Das zugesetzte P A bzw. S P wies Konzentrationen zwischen 1:100 u 1:5000000 auf. Die Temperaturen lagen zwischen 30 und 39°. Die Erreger wurden schon 48 Stunden vorher in die zu untersuchende Temperatur gebracht, um mögliche Fehler auszuschalten. Es ergab sich, daß P A bei 30° nur in Konzentrationen über 1:100 wirksam ist, bei 36° liegt die Grenze bei 100 mg % Gehalt und bei 39° genügen schon 10 mg %. S P verhält sich ähnlich wie P A. Auch nach den Untersuchungen von Neter wirkt P A gegenüber hämolytischen Streptokokken und Enterokokken bei 43° bedeutend stärker als bei 37°. Schreiber fand P A, S P, Protosil rubrum, Rubiazol, Cibazol, Uliron und Marfanil (Mesudin) gegenüber hämolytischen Streptokokken bei 40° C wirksamer als bei 37° C, weit überlegen war allen anderen Substanzen das Marfanil. Daß bei 40 resp. 41° C viele Keime durch die Sulfonamide stärker geschädigt werden als bei 37°, hängt nach unseren Beobachtungen aber zum Teil damit zusammen, daß das Wachstums optimum der geprüften Stämme bei 36° resp. 37°, = T noch darunter liegt, denn auch in den Kontrollplatten ohne Sulfonamide war bei 40° und darüber das Wachstum der Keime schlechter als bei 37°.

Möglicherweise dürfen wir in diesen Beobachtungen eine Bestäti-

II Bazillen, starker wirkten S P S Th und Sulfamethylthiazol, letztere sogar in Urin und Blut oft nicht nur hemmend, sondern abtötend. Es sei in diesem Zusammenhang erwähnt, daß auch die *Entamoeba histolytica* durch S A in ihrem Wachstum gehemmt wird. Wirksamere als S P, S Th, Sulfaguanidin und Sulfapyrimidin war P A (Roda-riche und Kirsner, Chang). Gegenüber Staphylokokken entfaltet Sulfathiazol die relativ beste Hemmungswirkung, jedoch bleiben die Werte bei allen Sulfonamiden noch weit hinter der Streptokokken- und Pneumokokkenwirkung zurück. Ivanovics stellte in Vergleichsversuchen noch folgende Hemmungswerte fest:

P A	1 : 21000
S P	1 : 48000
Uliron	1 : 44000
Sulfathiazol	1 : 49000

So hohe Werte haben wir jedoch bei den von uns geprüften virulenten Staphylokokkenstämmen bei unserer Versuchsanordnung nie gefunden.

Die gute in vitro Wirkung des Uliron C und anderer Sulfonamide im Plattenversuch auf Meningokokken läßt an seine prophylaktische Anwendung in kleinen Dosen für 2—3 Tage denken bei solchen Personen, die bei Ausbruch einer Epidemie mit Erkrankten zusammen waren. Ob Marfanil und seine Derivate, die auf der Löfflerschen Serumplatte das Wachstum von D₁ Bazillen hemmen, in kleinen Dosen verabreicht, bei Diphtherie Bazillenträgern und bei schwerer Diphtherie zusätzlich zur Serumbehandlung von Nutzen sind, ist von der Klinik noch nicht genügend erprobt worden. Hess bestätigte 1942 die Feststellung der Marfanilwirkung an zahlreichen weiteren geprüften Diphtheriestämmen. Amersbach hat den Eindruck gewonnen, daß es durch Einblasen von Marfanil-Prontalbin-Puder in die Nase von Diphtheriebazillenträgern gelingt, dieselben schneller von ihren Bazillen zu befreien. Durch Anwendung des Marfanil wurden ganz neuerdings bei Wunddiphtherie Erfolge erzielt (Zikowsky). Es dürfte kaum zweifelhaft sein, daß dadurch genau so wie in der Serumplatte eine Vermehrung der Bazillen und damit eine weitere Toxinproduktion eingeschränkt werden könnte. *Proteus* wird durch S Th, S P und Sulfapyrimidin im Wachstum gehemmt, manchmal noch in Platten, die die wirksame Substanz in einer Verdünnung 1 : 100000 enthalten. Carpenter und Gibbons berichten, daß Konzentrationen 1 : 2500—1 : 10000 Uliron C (Disulon) auch das Wachstum von *Mycobacterium leprae* hemmen. Auf Tuberkelbazillen übt von allen mir bisher bekannten Sulfonamiden das Sulfathiazol (Cleudron) eine überlegene Hemmungswirkung aus. Nach Untersuchungen von Climenko entfaltete das Dodecansulfanilamid

Aus diesen Versuchen ergibt sich, daß bisweilen ein wesentlicher Unterschied besteht, ob die Platten sofort oder nach 2stündiger Bebrütung des flüssigen Blutgemisches ausgegossen werden, in entsprechenden Versuchen mit Streptokokken hatte sich die vorherige Bebrütung des flüssigen Blutgemisches teilweise noch wirksamer erwiesen, so daß man aus diesen Versuchen schließen könnte, daß den im defibrinierten Blut vorhandenen Leukozyten eine gewisse Mitwirkung zukommen könnte. Bei Verwendung von leukozytenfreiem Serum treten diese Unterschiede nicht in Erscheinung. Allerdings ist bei Verwendung von Serum anstelle von Blut das Wachstum der verschiedenen Gasbrandkeime schon an sich sehr viel schlechter als auf Blutplatten. Die Feststellung, daß die Leukozyten zur Vollendung der Heilung bedeutungsvoll sind und bleiben, könnte dann auch erklären, warum der Hemmungs- und Abtötungseffekt beim infizierten Tier und Menschen nicht allein von der an sich sehr wichtigen Konzentration der verwendeten Substanzen abhängt.

Daß die verschiedenen Sulfonamide auf die verschiedenartigsten Bakterien eine einwandfrei nachweisbare Hemmungswirkung ausüben, ist eine unumstößlich sichergestellte Tatsache. Nur in Ausnahmefällen handelt es sich bei den therapeutisch im Blut und in den Geweben zu erwartenden Konzentrationen um eine völlige Wachstumshemmung oder völlige Abtötung wie wir sie bisweilen gegenüber Streptokokken, Pneumokokken, Meningokokken und besonders auch gegenüber den anaeroben Gasödemkeimen sehen. Die Sulfonamide üben also auf die meisten Bakterien eine bakteriostatische d. h. ihr Wachstum hemmende Wirkung aus, aber keine desinfektorische, abtötende oder bakterizide Wirkung in einem nennenswerten Ausmaß. Ich sehe darin einen grundlegenden Unterschied der Wirkung der Sulfonamide gegenüber den bisher bekannten Desinfektionsmitteln.

Über die Hemmungswirkung hinaus muß aber noch ein sehr bedeutungsvoller Faktor in Rechnung zu setzen sein, denn wie könnte es sonst beispielsweise bei intraperitonealen Infektionen letzten Endes doch zu einer völligen Befreiung des Körpers von den Keimen kommen? Wäre die Hemmungswirkung allein vorhanden, müßte immer noch dem Aussetzen der Sulfonamidbehandlung ein Aufkommen der Infektion eintreten. Das kann in der Tat der Fall sein, wenn die Behandlung zu früh abgesetzt wird und der zweite zur Heilung notwendige Faktor nicht genügend zur Geltung kommt. Auch die von uns beobachteten Erscheinungen an Blutplatten könnten im wesentlichen bei oberflächlicher Beobachtung als Hemmungswirkung allein gedeutet werden. Daß nach zweistündiger Einwirkung des flüssigen Gemisches Blut + Sulfonamid + Bakterien im Brutchrank gewöhnlich weniger Kolonien gezählt werden als dann, wenn das Gemisch

gung für die Tatsache sehen, daß es durch eine zusätzliche Fieberkur zur Sulfonamidtherapie z. B. bei der Gonorrhoe gelingt, zunächst therapieresistente Fälle zur Ausheilung zu bringen, die jedoch durch eine Fieberkur allein nicht zu heilen sind. Auch bei Endocarditis lenta und solche Beobachtungen vereinzelt mitgeteilt worden.

Um festzustellen, ob die Einwirkung der zu prüfenden Substanz besser war, wenn eine mehrstündige Bebrütung des flüssigen Blutbakteriengemisches erfolgte, ehe das Blut zu Agarplatten ausgegossen wurde, oder ob die Hemmung auf die Bakterien die gleiche war, wenn das Gemisch sofort zu Platten ausgegossen wurde, sind nachstehende Versuche angesetzt worden.

Fraenkel Welch Bazillus

Prüfsubstanz u. Konzentration derselben in der Blutagarplatte	Das defibrinierte Kaninchenblut nach Zusatz der Prüfsubstanz sofort zu Agarplatten ausgegossen		Blutplatte erst 2 Std. nach Bebrütung v. Blut + Sulfonamid + Fraenkel Bazillus zu Platten ausgegossen	
	Keimzahl der Platten nach 48 Std. anaerober Bebrütung (1 ccm Blut + 9 ccm Agar)		Keimzahl der Platten nach 48 Std. anaerober Bebrütung	

Frontalbin	1	1000	mehr als 200 Kolonien/qcm	1	1000	16 Kolonien/qcm
Ultron C	1	2500	200	1	2500	62 "
Marfanil	1	5000	0	1	5000	0 "
	1	10000	100 "	1	10000	3 "

Kontrolle ∞ ∞
 In allen Platten außer denen die Marfanil enthalten totale Hämolyse

Genau entsprechender Versuch mit Para Rauschbrand						
Frontalbin	1	1000	mehr als 100 Kolonien/qcm	mehr als 100 Kolonien/qcm		
Ultron C	1	1000	70	38		"
Marfanil	1	5000	0	0		"
	1	10000	15	0		"
Kontrollen			über 200	über 200		

Entsprechender Versuch mit Rauschbrand						
			Sofort	Nach 2 Stunden		
Frontalbin	1	500	} 0 Kolonien	1	10000	0 Kolonien
	1	5000				
Ultron C	1	5000		1	10000	0
Marfanil	1	10000	0	1	10000	0 "
Kontrollen			20 und 22 Kolonien			

Entsprechender Versuch mit Tetanus						
Frontalbin	1	5000	0 Kolonien	1	5000	0 Kolonien
Ultron C	1	10000	0	1	10000	0
Marfanil	1	10000	0 "	1	10000	0
Kontrollen			23 und 24 Kolonien			

keime verantwortlich, eine bestimmte Vermehrungsgeschwindigkeit der Keime soll nach diesen Untersuchungen die beste Möglichkeit für das direkte Angreifen der Sulfonamide in den Keimen bieten, bei zu rascher Vermehrung der Keime im flüssigen Nährboden kann sich der Sulfonamideffekt nicht so auswirken, daß er deutlich in Erscheinung tritt. Auf Grund ihrer Überlegungen versuchen die Autoren auch die gelegentlich von Tréfouel, Nitti und Bovet u. a. gemachte zweite paradoxe Erscheinung zu erklären, daß Infektionen mit virulenten Keimen experimentell bisweilen besser beeinflussbar sind als andere mit weniger virulenten, außerdem akute besser als chronische.

Einen weiteren Hinweis auf das direkte Angreifen der S. A. an den Bakterien ergeben die Beobachtungen über morphologische Veränderungen der im Reagenzglas oder im Tierkörper mit S. A. in Berührung gekommenen Bakterien. Morphologische Veränderungen von Streptokokken haben wir bei prontosilbehandelten Tieren beobachtet z. B. Bläbformen und Zwergformen. Bei marfanilbehandelten Tieren, die mit Fraenkelbazillen und anderen Gasödemkeimen infiziert worden waren, traten sehr auffällige Degenerationsformen auf. Bazillen von sehr verschiedener Größe mit Verzweigungen, Vakuolen usw. bei pararauschbrandinfizierten, marfanilbehandelten Tieren waren bisweilen die auch sonst schon bekannten Fadenbildungen häufig. Die Bildung von Riesenformen, 4—5mal so große Bazillen wie normal, hat Rieder neuerdings nach S. A. Behandlung von Fraenkel-Bazillen-Infektionen beschrieben. Nach den Untersuchungen von Strügger gelingt es, mit der Acridinorange-Färbung im Fluoreszenzmikroskop tote von lebenden Bakterien zu unterscheiden, die lebenden erscheinen im grünen Licht, die toten kupferfarben. Nach Gärtner gelingt es auch mit dieser Methode das direkte Angreifen der Sulfonamide an den Bakterien nachzuweisen. Bei Konzentrationen von 1:3383 ergab sich z. B. gegenüber

Bacterium coli	Kontrollen	lebend
	Prontosil	fast alle tot
	Pyrimal	fast alle tot
	Eleudron	alle tot
	Tibatin	alle tot

Morphologisch feststellbare Veränderungen verschiedener Bakterienarten unter Sulfonamidwirkung beschrieben auch Gay und Clark, Fleming, Street und Miles, Telling und Oliver, McIntosh und Whitby, Stacey und Schlüchterer. Stickl und Gärtner beschrieben sie neuerdings bei Ruhrbazillen. Bleich sowie Von Kienel, Kimmig und Limke bei Gonokokken. Gärtner konnte an S. A. behandelten Bakterien im Ultramikroskop Membrandefekte nachweisen.

sofort zu Blutplatten verarbeitet wird, konnte so gedeutet werden, daß die Keime von Leukozyten phagozytiert werden oder aber daß in diesem Gemisch Zusammenballungen von Bakterien auftreten und nun beim Ausgießen das Vorhandensein von weniger Keimen nur vorge täuscht wird. Aber niemals kann auf diese Weise erklärt werden daß nach Ausgießen des erwähnten Gemisches von defibriertem Blut + Sulfonamid + Bakterien nach zweistündiger Bebrütung bisweilen keine einzige Kolonie mehr auswächst.

Schon die Beobachtungen über die Hemmung der Bakterien durch Sulfonamide in der Blutplatte zeigen uns, daß für die Heilung der Infektionen beim Tier und Menschen durch die S A noch andere Faktoren in Rechnung gesetzt werden müssen, denn sonst müßten ja die vielen schon lange bekannten und im Reagenzglas gegenüber Bakterien noch viel wirkungsvolleren Desinfektionsmittel auch chemotherapeutisch gut wirksam sein. Bevor wir aber der Frage nachgehen, ob wir noch weitere Anhaltspunkte für das direkte Angreifen der S A an den Bakterien nachweisen können oder welche sonstigen Faktoren für den Heilungsvorgang am infizierten Organismus durch die S A noch in Betracht gezogen werden müssen, sei noch auf eine Besonderheit aufmerksam gemacht, die sich bei den Versuchen über den Nachweis der Keimhemmung ergab.

Der Streptokokkenstamm W, der bei starker Keimeinsaat bisweilen überhaupt keine Beeinflussung im Plattenversuch zeigte, ließ eine Hemmung z. B. in einem Versuch bei Kulturverdünnungen 1:400 nur in den Platten erkennen. Die relativ große Mengen des Präparates enthielten bei Anwendung einer Kulturverdünnung 1:4000 zeigten die Ultron Präparate jedoch eine völlige Wachstumshemmung. Diese Abhängigkeit der Wachstumshemmung von der Anzahl der eingesetzten Keime ist sehr bemerkenswert. Colebrook war der erste, der auf diese merkwürdige Tatsache hinwies. Colebrook, Buttle und O'Meara stellten fest, daß 10 mg % P A das Wachstum einer kleinen Einsaat von Streptokokken in Bouillon verhindert, 1000 mg % das Wachstum bei einer Einsaat von 300 000 000 Streptokokken nicht hemmten, aber eine Wirkung gegenüber $\frac{1}{10}$ dieser Zahl ausübten. Auch L. B. Wolff und Julius haben sich sehr eingehend mit der nur schwer verständlichen Frage beschäftigt und bestätigten zunächst unsere alten Befunde, daß in gewöhnlichen Nährböden selbst mit hohen Konzentrationen von Prontosil und auch P A keine nennenswerten Keimabtötung festzustellen ist, daß hingegen bei mäßiger Keimeinsaat im Blut ganz im Gegensatz zu den üblichen Desinfektionsmitteln ein außer Frage stehender Effekt vorhanden ist. Als Ursache für diese scheinbar paradoxe Erscheinung machten die Autoren auf Grund vieler kurvenmäßiger Darstellungen und mathematischer Überlegungen die jeweilige Wachstumsgeschwindigkeit der

fizierten Tier verantwortlich gemacht werden, denn am infizierten Tier tritt der Erfolg schon viel früher ein, oft schon in Stunden. Lockwood sowie auch King, Henschel und Green sahen außer einer Hemmungswirkung des P A gegenüber β hämolysierenden Streptokokken auch ein Auswachsen zu abnorm langen Ketten. Sie vermuten, daß der normale Teilungsvorgang der Kokken gestört ist.

Auch die Klinik hat inzwischen viele dementsprechende Beobachtungen wie sie hier im Experiment beschrieben sind, gesammelt. Nach einmaligen peroralen Gaben von Sulfathiazol wurden nach Messer folgende maximale Blutwerte beim Menschen gesehen:

1 g	2,8 % m
2 g	6,75 % mg
3 g	8,3 % mg
5 g	9,7 % mg

70—80 % der eingenommenen Menge wurden in den ersten 24 Stunden im Harn ausgeschieden. Zwischen erreichter Blutspiegelhöhe und therapeutischem Erfolg ergab sich jedoch nur ein lockerer Zusammenhang.

Zwischen den in vitro nachweisbaren Hemmungswirkungen und den im Experiment und der Klinik erzielbaren Heilerfolgen ergeben sich z. T. sogar erhebliche Differenzen, die sich teilweise mit abweichenden Perorptionsverhältnissen und anderen Faktoren erklären, uns aber noch keineswegs in jeder Hinsicht restlos klar sind. Daß beispielsweise die Sulfonamide im Vergleich zu den in vitro erzielbaren guten Hemmungswerten gegenüber Pneumokokken an der mit Pneumokokken infizierten weißen Maus keine so eklatanten Heilerfolge ergeben wie wir sie beispielsweise bei den Streptokokkeninfektionen sehen und wie es auf Grund der im Plattenversuch zu erzielenden Ergebnisse zu erwarten wäre, beruht m. E. darauf, daß Mäuse gegenüber Pneumokokkeninfektionen so ganz außerordentlich empfindlich sind. Daß Uliron C, welches im Hemmungsversuch gegenüber Meningokokken und auch im Tierversuch mindestens ebenso gute Erfolge zeigt wie P A, S P und S Th in der Therapie der Meningitis epidemica beim Menschen etwa weniger wirksam ist, ergibt sich m. E. aus der Tatsache, daß Uliron C schlechter in den Liquor übergeht als diese und auch schon in kleinen Dosen beim Menschen häufiger zu Cyanosen Veranlassung gibt.

Nach einer anderen Theorie über den Wirkungsmechanismus der Sulfonamidverbindungen sollen Streptokokken der Zerstörung durch das von ihnen gebildete Peroxyd anheimfallen, weil angeblich das Prontosil und die daraus entstehenden Derivate (Hydroxylamin Derivate) die Zerstörung der Peroxyde durch Katalase hemmen (Locke, Main, Shinn und Mellon). Da die Peroxyde jedoch im flüssigen Nährboden auch nicht fortgeschafft werden und Prontosil hier doch

West und Coburn wirkt SP ferner den wachstumsfordernden Eigenschaften von DPN (diphosphor pyridine nucleotide) und Nikotinsäure auf *Staphylokokkus aureus* entgegen. Netter stellte fest, daß PA, SP, STb und andere Sulfonamide die Entwicklung phagen resistenter *Staphylokokken* und Ruhrbazillen verhinderten resp verzögerten.

Neufeld und Bar glauben auf Grund ihrer Untersuchungen, daß die Sulfonamide im Körper zu Stoffen umgewandelt werden, die die merkwürdige Eigenschaft haben, Bakterien zu Phagozytose vorzubereiten, und zwar ohne sie dabei zu toten oder sonst sichtlich zu schädigen. Sie wurden durch entsprechend den von Denys entdeckten Bakteriotropinen wirken, d. h. entsprechend den spezifisch phagozytoseanregenden Antikörpern der antibakteriellen Immunsera. Zwischen antibakteriellen Immunsere und den Sulfonamiden besteht meines Erachtens aber der grundlegende Unterschied, daß Immunsere in den geschilderten Plattenversuchen niemals zu einer Hemmung des Bakterienwachstums führen, wie es die Sulfonamide zum Teil in sehr ausgesprochenem Maße tun, z. B. gegenüber Streptokokken und Gasödemerreger. Interessant dürfte in diesem Zusammenhang auch eine Beobachtung von McCarty sein, wonach p-Aminobenzoesäure die antibakterielle Wirkung von Sulfathiazol in frischem defibriniertem Blut aufhebt, aber keinen Einfluß auf Pneumokokkenantikörper ausübt.

Neufeld nimmt an, daß es sich bei den in vitro wirksamen Stoffen um eine zufällige Nebenwirkung handelt, was ich aber auf Grund der ausgesprochen hohen Wirkung einiger Substanzen wie z. B. des Marfanil gegenüber Gasödemkeimen nicht annehmen möchte. Da teilweise — wenn auch längst nicht immer — die Hemmungswirkung im Plattenversuch bei vielen Sulfonamiden mit der Heilwirkung am infizierten Tier ungefähr parallel geht.

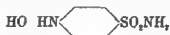
Daß sich zwischen den in vitro erzielbaren Ergebnissen und dem Wirkungsgrad der entsprechenden Präparate am infizierten Tier keine volligen Parallelen finden, kann nur immer wieder betont werden. Denn gerade der im Plattenversuch so schwer beeinflussbare Streptokokkenstamm W zeigte eine ganz ausgezeichnete chemotherapeutische Beeinflussbarkeit im Tierversuch mit Prontosil und Prontosilblau. Auch von Burgers wurde die nicht vorhandene Parallelität zwischen in vitro und Tierversuch mehrfach ausdrücklich betont, Burgers konnte in seinen Untersuchungen ferner die Feststellung machen, daß unter Einwirkung von Sulfonamiden bei Weiterimpfung der verschiedenen Streptokokkenstämme diese nach Tagen bisweilen überraschend absterben. Auch in dieser Beobachtung ist ein direktes Angreifen der Sulfonamide an den Kokken zu sehen. Diese Erscheinung kann aber nicht allein für den therapeutischen Erfolg am in-

nicht angewiesen sind und deshalb nur auf ganz bestimmte Sulfonamide wie Marfanil und seine Derivate ansprechen

Möglicherweise muß man auch daran denken, daß bei der Sulfonamidbehandlung aus dem Blutfarbstoff entstehende Substanzen für die Erklärung des Wirkungsmechanismus mit herangezogen werden könnten. Daß gewisse Blutstoffderivate gegenüber Bakterien eine Hemmungswirkung entfalten können, ist von Kimmmerer schon 1914 mitgeteilt worden. Eines dieser Derivate, das Mesohämatin, ließ nach einer Feststellung auch an streptokokkeninfizierten Mäusen eine gewisse Wirkung erkennen.

Ein besonderes Interesse und weitere Bearbeitung verdient auch die Ansicht, daß die Toxine der Bakterien durch die genannten Verbindungen abgebunden und wirkungslos gemacht werden. Dafür könnte die auch von uns mehrfach gemachte Beobachtung sprechen, daß in den Blutplattenkulturen bei sehr stark hämolysierenden Stämmen keine Hämolyse in Gegenwart von Ultron oder Ultron C eintrat, obwohl noch lebende Kokken durch Abimpfung nachweisbar waren. Dies kann aber auch darauf beruhen, daß die geschädigten Streptokokken in ihrer Toxinproduktion gehemmt sind. Über die Feinheiten dieser Vorgänge werden aber erst weitere Arbeiten endgültige Aufklärung bringen können. Auf die Möglichkeit der Abbindung von Toxinen, insbesondere Hämolsin und Leukozydin, wies Levaditi als erster hin. Auch gegenüber den Endotoxinen der Shiga- und Flexner Ruhr zeigten nach den Untersuchungen von Levaditi einige Sulfonamide und Sulfone eine Wirkung. Nach Gross, Cooper und Lewis entfalten Protosol rubrum und P.A. nur eine geringe Hemmungswirkung gegenüber Hämolsin von Streptokokken und Staphylokokken, hingegen eine deutliche Wirkung das Protosol soluble. Auch Osgood nahm eine Neutralisation der Toxine der β hämolysierenden Streptokokken als Hauptwirkung an. Carpenter, Hawley und Barbour, die Mäuse tödliche Giftmengen hergestellt aus Gonokokken injizierten, konnten die Vergiftung durch entsprechende Mengen von P.A. verhindern. Mischten sie Gonokokkentoxin und P.A. und injizierten diese Mischung Mäusen, so überlebten von 295 Mäusen 75%, während alle Kontrollen, die nicht mit P.A. versetztes Toxin erhielten, starben. Auch Toxine von hämolysierenden Staphylokokken konnten sie *in vitro* durch P.A. inaktivieren. Nach intraperitonealer Injektion von Toxin P.A. Gemisch überlebten von 630 Mäusen 92%. 19. Kontrollen hingegen starben sämtlich. Ähnlich war das Ergebnis mit den Toxinen des Fraenkel-Welch Gasbrandbazillus. Protosol soluble verbanderte bei 87,7% von 440 Mäusen den Tod nach Vergiftung mit Staphylokokkentoxin, bei 77,5% von 80 Mäusen die Vergiftung mit Toxinen hämolysierender Streptokokken. Ferner wurde bei über 80% der Mäuse, die mit Toxin des Fraenkel Gas

keine erhebliche Wirkung entfaltet, ist die Richtigkeit dieser Annahme zur alleinigen Erklärung der Sulfonamidwirkung am infizierten Tier sehr unwahrscheinlich. Außerdem machen Fuller und Maxted darauf aufmerksam, daß einige Stämme von Streptokokken überhaupt keine Peroxyde bilden und daß es unter letzteren solche gibt, die gegen P A empfindlich sind. Mayer, Marshall, Shaffer und Rosenthal sprechen die Vermutung aus, daß beim P A nicht dieses selbst für die bakterizide Wirkung verantwortlich ist, sondern ein Oxydationsprodukt. Nach Mayer erwies sich das Hydroxylaminderivat



des P A in vitro 100mal wirksamer als P A selbst. Nach Untersuchungen von Bratton, White und Marshall ist p-Hydroxylaminbenzolsulfamid gegenüber β hämolytischen Streptokokken hochstens 10mal wirksamer als P A. Dieses Hydroxylaminderivat und andere Oxydationsprodukte sind jedoch sehr unbeständig. Sie sollen auch in der Richtung wirken, daß sie Hämoglobin in Methämoglobin verwandeln (Marshall, Locke, Mellon, Bratton, White und Marshall, Heubner). Nach neueren Untersuchungen von Julius und Winkler ist es nicht wahrscheinlich, daß ein Oxydationsprodukt des p-Aminophenylsulfonamids — etwa das entsprechende Hydroxylamin — die wirksame Substanz sei. Fodor und Neumann haben gezeigt, daß p-Aminobenzolsulfonamid (Deseptyl) bei damit behandelten kreislaufgesunden Menschen die von ihnen als Reduktionszeit bezeichnete Größe — spektroskopisch gemessen am Verschwinden des Oxyhämoglobinstreifens in der Haut eines abgeschnurten Gliedes — sehr beträchtlich verkürzt. Die Reduktionszeit kehrte nach 4—5 Tagen, wenn das Präparat völlig ausgeschieden ist, zur Norm zurück. An das Bestehen dieser Erscheinung knüpfen sie eine Reihe von Hypothesen über den Wirkungsmechanismus der Sulfonamide.

Feinstone, Williams und Florestano stellten fest, daß ortho- und meta-Isomere des P A ebenso von Streptokokken aufgenommen wurden wie das P A selbst, obwohl bekanntlich nur das letztere eine bakteriostatische Wirkung entfaltet.

Baumgartel hält es für möglich, daß die meisten mit p-Aminobenzoensäure interferierenden Sulfonamide wie z. B. P A, SP, STh, die Sulfathiodiazole (Globucid u. a.), Sulfapyrimidin u. a. m. dadurch therapeutisch wirksam werden, daß sie den fakultativen Anaerobiern wie Streptokokken, Staphylokokken, Pneumokokken, Gonokokken, Meningokokken der Coli, Typhus Ruhrgruppe die zur Anaerobiose notwendige p-Aminobenzoensäure entziehen, während die obligaten Anaerobier hingegen auf die Gegenwart von p-Aminobenzoensäure

nicht angewiesen sind und deshalb nur auf ganz bestimmte Sulfonamide wie Marfanil und seine Derivate ansprechen.

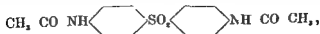
Möglicherweise muß man auch daran denken, daß bei der Sulfonamidbehandlung aus dem Blutfarbstoff entstehende Substanzen für die Erklärung des Wirkungsmechanismus mit herangezogen werden könnten. Daß gewisse Blutstoffderivate gegenüber Bakterien eine Hemmungswirkung entfalten können ist von Kammerer schon 1914 mitgeteilt worden. Eines dieser Derivate, das Mesohämatin, ließ nach unserer Feststellung auch an streptokokkeninfizierten Mäusen eine gewisse Wirkung erkennen.

Ein besonderes Interesse und weitere Bearbeitung verdient auch die Ansicht, daß die Toxine der Bakterien durch die genannten Verbindungen abgeunden und wirkungslos gemacht werden. Dafür könnte die auch von uns mehrfach gemachte Beobachtung sprechen, daß in den Blutplattenkulturen bei sehr stark hämolysierenden Stämmen keine Hämolyse in Gegenwart von Uliron oder Uliron C eintrat, obwohl noch lebende Kokken durch Abimpfung nachweisbar waren. Dies kann aber auch darauf beruhen, daß die geschädigten Streptokokken in ihrer Toxinproduktion gehemmt sind. Über die Feinheiten dieser Vorgänge werden aber erst weitere Arbeiten endgültige Aufklärung bringen können. Auf die Möglichkeit der Abbindung von Toxinen insbesondere Hämolyzin und Leukozydin wies Levaditi als erster hin. Auch gegenüber den Endotoxinen der Shiga- und Flexner-Ruhr zeigen nach den Untersuchungen von Levaditi einige Sulfonamide und Sulfone eine Wirkung. Nach Gross, Cooper und Lewis entfalten Prontosil rubrum und P.A. nur eine geringe Hemmungswirkung gegenüber Hämolyzin von Streptokokken und Staphylokokken, hingegen eine deutliche Wirkung das Prontosil solubile. Auch Osgood nahm eine Neutralisation der Toxine der β -hämolytischen Streptokokken als Hauptwirkung an. Carpenter, Hawley und Barbour, die Mäusen tödliche Giftmengen hergestellt aus Gonokokken, injizierten. Konnten die Vergiftung durch entsprechende Mengen von P.A. verhüten. Mischten sie Gonokokkentoxin und P.A. und injizierten diese Mischung Mäusen so überlebten von 295 Mäusen 75% während alle Kontrollen, die nicht mit P.A. versetztes Toxin erhielten, starben. Auch Toxine von hämolytischen Staphylokokken konnten sie *in vitro* durch P.A. inaktivieren. Nach intraperitonealer Injektion von Toxin-P.A. Gemisch überlebten von 630 Mäusen 92% 195 Kontrollen hingegen starben sämtlich. Ähnlich war das Ergebnis mit den Toxinen des Fraenkel-Welch Gasbrandbazillus. Prontosil solubile verhinderte bei 87,7% von 440 Mäusen den Tod nach Vergiftung mit Staphylokokkentoxin, bei 77,5% von 80 Mäusen die Vergiftung mit Toxinen hämolytischer Streptokokken. ferner wurde bei über 80% der Mäuse, die mit Toxin des Fraenkel Gas

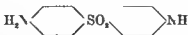
brandbazillus und Botulinus Toxin vergiftet wurden, der Tod verhindert. Andere Autoren wiederum, Gross und Cooper sowie Huntington, konnten auf isoliertes Hemolysin und Fibrinolytin der hämolytischen Streptokokken keine Einwirkung erzielen. Osgood und Powell vermieden auch eine Wirkung von P A auf Diphtherie und Tetanustoxine. Uns selbst gelang es nicht, mit dem bei Gasödeminfektionen gut wirksamen Marfanil die Toxine der Gasödemerreger (Fraenkel, Pararauschbrand, Novy Bazillen) in vitro unwirksam zu machen. Sicher konnte keine Hemmungswirkung der Sulfonamide auf die bakteriotoxische Entzündung nachweisen.

Nach Mitteilungen von Roux und Chev  verloren an Sulfonamide gewohnte Meningokokken ihre Virulenz für Mäuse. Nach Untersuchungen von Kimmig ging die Virulenz der auf sulfonamidhaltigen Nährboden gezt chteten Gonokokken restlos verloren, eine Übertragung auf die Urethra blieb erfolglos, in keinem Fall gelang es, mit ihnen noch das klinische Bild der Gonorrhöe zu erzeugen. Wenn das zutraf, konnten Sulfonamide also nicht nur für die Dauer ihrer Einwirkung die Infektiosität bestimmter Bakterien herabsetzen, sondern sogar für lange Zeit danach oder dauernd. Diese Ergebnisse bedurften aber noch weiterer Nachprüfung. Bei der Zucht auf sulfonamidhaltigen Nährboden gelang es, einzelne Gonokokkenstämme allmählich an erhöhte Sulfonamidkonzentrationen zu gewöhnen. Man vermutete, daß man in der Klinik gelegentliche Vers ger der Sulfonamidtherapie durch Gonokokkenstämme erklären konnte, die durch Unterdosierung an Sulfonamide gewöhnt worden seien.  bererraschen derweise aber zeigten nun die Untersuchungen Kimmigs, daß solche auf Platten selbst an höhere Sulfonamidkonzentrationen gewöhnte Stämme überhaupt nicht pathogen waren. Mit diesen sogenannten gefestigten Stämmen gelang es nicht mehr, das Bild einer Gonorrhöe zu erzeugen, selbst durch Zusätze von Para-Aminobenzo s ure war ihre Virulenz nicht wieder zu erreichen.

Außer den Sulfonamiden, mit denen sich mittels der Blutplattenmethode ein direktes Angreifen auf die Bakterien nachweisen läßt, gibt es aber auch solche, bei denen dieser Nachweis nur sehr unvollkommen oder gar nicht zu erbringen ist. Zu diesen gehören Prontosil rubrum und Prontosil solubile, mit denen nur gegenüber einigen Streptokokkenstämmen ein Hemmungseffekt in der Platte nachweisbar ist, jedoch nicht gegenüber anderen Stämmen. Gegen die sie im infizierten Tier auch gut wirksam und ähnlich unwirksam erwies sich in den von uns durchgeführten Plattenversuchen auch die Sulfonverbindung



während die Sulfonverbindung



gut wirksam war

Bei p,p-Diacetyldiaminodiphenylsulfon entsteht die Wirkung offenbar durch Freiwerden des p,p-Diaminodiphenylsulfons, das eine hohe bakterio-statische Wirkung entfaltet. Diese Substanz direkt zu verabreichen ist unzweckmäßig, weil sie zu schlecht verträglich ist. Man muß sie deshalb in Verbindungen verabreichen, aus denen sie allmählich im Organismus abgespalten wird, ohne daß toxische Nebenwirkungen auftreten.

Beim Tibatin



kommt bei ausgezeichneter Verträglichkeit ein besonders hoher therapeutischer Effekt zustande. Zwischen Tibatin und Diaminodiphenylsulfon bestehen in bezug auf Wirkung und Verträglichkeit so grundlegende Unterschiede, daß man diese beiden Präparate auch nicht annähernd gleichsetzen darf. Die Substanz ist im Plattenversuch nur wenig wirksam, aber hochwirksam am infizierten Tier. Man konnte daher annehmen, daß auch hier die Wirksamkeit allein auf einer Spaltung zum Diaminodiphenylsulfon beruhe. Dieser Deutung widerspricht aber nach pharmakologischen Untersuchungen von Hecht die bereits erwähnte unverhältnismäßig viel bessere Verträglichkeit des Tibatins, die viel größer ist als die der darin enthaltenen Sulfonmenge. Der Unterschied zeigt sich auch darin, daß Tibatin im Gegensatz zum Diaminodiphenylsulfon nicht mehr oder in kaum nennenswertem Umfang zur Bildung von Innenkörperchen führt. Außerdem können wir bei besonderen Versuchsanordnungen doch eine direkte Einwirkung des Tibatins auf Streptokokken nachweisen, ohne daß die Körperzellen des Makroorganismus erst eine Aufspaltung herbeiführen mußten. Lassen wir z. B. Tibatin-Verdünnungen 1:100 auf Streptokokken in Serumbouillon 24 Stunden einwirken, so tötet die intraperitoneale Injektion von 1 ccm dieser Mischung keine Maus mehr, während der Ausgangskultur in gleicher Verdünnung sämtliche Kontrollen erlagen. P.A. in der Konzentration 1:100 hatte dagegen noch nicht alle Streptokokken so weit geschädigt, daß sie unschädlich waren; auch S.Th. Na. erwies sich bei dieser Versuchsanordnung wesentlich weniger wirksam als Tibatin.

Bei den Azoverbindungen hat man angenommen, daß das p-Aminophenylsulfonamid die eigentliche Wirksubstanz sei. Nach

den Untersuchungsergebnissen von Schreiber u. a. ist aber auch dieser Unterschied zwischen Prontosil rubrum und dem p-Aminophenylsulfonamid *in vitro* nicht erheblich. Da außerdem aus den Azoverbindungen nur ein Bruchteil reduktiv gespalten wird, erklärt sich damit noch nicht, warum die Azoverbindungen sowohl am infizierten Tier wie auch bei menschlichen Streptokokkeninfektionen oft eine wesentlich bessere Heilwirkung entfalten als eine dem reduktiv abgespaltenen p-Aminophenylsulfonamid entsprechende (Gley und Girard u. a.). Daß die Azoverbindungen wirksamer sind, als der aus ihnen abspaltbare Menge Pontalbin entspricht, beruht z. T. sicher darauf, daß diese Verbindungen wie z. B. das Prontosil rubrum in dem Entzündungsherd und im RES, also in den Stellen, in denen die Bakterien sich anreichern, gespeichert werden und so auch auf Grund physikalisch-chemischer Eigenschaften dieser Verbindungen eine besonders intensive Berührung mit den Erregern zustande kommt.

Es ist also wahrscheinlich, daß bei manchen am lebenden Tier gut wirksamen Substanzen die wirksamen Komponenten erst im Tierkörper entstehen, vielleicht sogar nur in den Entzündungszellen oder gar an den Bakterien, wenn sie sich unter optimalen Lebensbedingungen im tierischen oder menschlichen Organismus befinden. Da durch wurde sich vielleicht auch die besondere spezifische Wirkung einiger gerade *in vitro* fast unwirksamer Substanzen erklären, von denen der größte Teil den Makroorganismus fast unverändert hauptsächlich im Harn verläßt. Für die Ansicht von der Entstehung besonders wirksamer Substanzen könnte eine Reihe von Beobachtungen sprechen, z. B. daß stundenlang mit Prontosil rubrum *in vitro* vorbehandelte Streptokokken doch oft noch zur Infektion führen, selbst wenn Prontosil in Konzentrationen angewendet wurde wie es im Blut oder in den Geweben des Organismus niemals auftreten konnte. Auch wirkte bei intraperitoneal infizierten Tieren die intraperitoneale Zuführung von Prontosil nicht besser, meist sogar schlechter als die intramuskuläre, subkutane oder orale Verabreichung. Ferner ist das Auftreten von Degenerationsformen der Kokken nur *in vivo* sehr ausgesprochen, niemals im selben Ausmaß auch *in vitro*. Bedenkt man schließlich, daß der Ausgangspunkt der Untersuchungen *in vitro* wirksame Azoverbindungen mit langem basischem Rest waren, so muß man erwägen, ob nicht ähnliche Verbindungen im Organismus aus den *in vitro* schwach oder ganz unwirksamen Substanzen entstehen könnten. Von einer reinen Desinfektionswirkung der Sulfonamide im infizierten Organismus kann also gar keine Rede sein.

Unter den von uns schon lange vor den Sulfonamiden geprüften Verbindungen hatten sich Goldpräparate als wirksam erwiesen, die sich sowohl *in vitro* von den Streptokokken als auch von den Reti-

euloendothelien im Organismus zu metallischem Gold reduzieren ließen, unwirksam waren diejenigen Verbindungen bei denen eine Reduktion durch die Streptokokken nur schwer oder gar nicht möglich war. Es ist sehr wohl vorstellbar, daß der Reduktionswirkung auch bei den roten Prontosil Präparaten eine gewisse Bedeutung in dieser Hinsicht zukommt. Auch die entsprechende Nitroverbindung des P.A. wird nach Untersuchungen von Flynn und Kohl von Ratten sowie auch von Leberbrei rasch reduziert. Bei anderen Substanzen wie den Uliron Präparaten entsteht aber sicherlich kein P.A. als wirksames Reduktionsprodukt, diese Substanzen z.B. besonders Uliron C besitzen diese in vitro Wirkung gegenüber Streptokokken und anderen Keimen schon an sich, vielfach in stärkerem Ausmaß als das P.A., auf dessen Entstehen im Organismus einige Autoren die Wirkung aller Sulfonamidverbindungen glaubten zurückführen zu können was nach den obigen Darlegungen mit größter Wahrscheinlichkeit nicht der Fall ist. Denn auch die in vitro feststellbare P.A. Wirkung ist viel zu gering um damit die Wirkungsweise der Sulfonamide allein zu erklären. Eine Therapie magna sterilisans im alten Sinne ist damit nicht zu erklären. Die gute und dem P.A. in mancher Hinsicht überlegene Heilwirkung der Azoverbindungen wäre durch eine Abspaltung von P.A. aus diesen Substanzen allein nicht zu erklären, auch die klinische Feststellung nicht, daß Prontosil rubrum und Prontosil solubile gegenüber einigen Virusinfektionen, wie z.B. den schwarzen Pocken im Gegensatz zu Prontalbin eine gute Wirksamkeit entfalten.

Prontosil rubrum wird im Harn bei Gegenwart z.B. von Kollibazillen ziemlich rasch durch Reduktion entfärbt. Die Abspaltung von P.A. nach Verabreichung von Prontosil rubrum innerhalb des Körpers wurde zuerst von Tréfouel, Mme Tréfouel, Nitti und Bovet beschrieben. Diese Autoren beobachteten auch als erste die in vitro Wirkung dieses Paraaminophenylsulfonamids. Doczy und Horvath wiesen auf folgende Beobachtung hin: Verabreicht man gesunden Kaninchen 20 ccm Prontosillösung und 20 Minuten später das stark reduzierende Natriumformaldehydsulfoxylat in Wasser gelöst (2 g in 20 ccm Aqua dest.), so erlangt das Serum rasch eine bakterienstatische Wirkung gegenüber Streptokokken. Außerdem ist bekannt, daß viele Streptokokken eine stark reduzierende Wirkung besitzen, ferner ließ sich auch in phagozytierenden und endothelialen Zellen eine deutliche Reduktionswirkung nachweisen.

Alle bisher erwähnten Tatsachen zeigen uns in verschiedener Richtung, daß ein direktes Angreifen der S.A. oder ihrer im Körper gebildeten Spaltprodukte in den Bakterien stattfindet, das in erster Linie in einer starken Entwicklungshemmung, ferner in morpholo-

gisch nachweisbaren Veränderungen der Bakterien seinen Ausdruck findet, sowie ferner in verschiedenartigen Stoffwechselstörungen.

Ein wesentlicher Unterschied zwischen den bisher üblichen Desinfektionsmitteln und den Sulfonamiden besteht darin, daß diese im Gegensatz zu den bekannten Desinfektionsmitteln in bakterienscheidenden Konzentrationen keine erweißfällende Wirkung besitzen. P. A. S. P. Na, S. Th. Na, Marfanil, Tibatin u. a. rufen — 1% ja selbst 5% zu Rinder Serum zugesetzt — im Gegensatz zu Sublimat, Zephriol und anderen Desinfektionsmitteln keine Erweißfällung hervor. Ferner unterscheiden sich die therapeutisch brauchbaren Sulfonamide und Sulfone von den bisher üblichen Desinfektionsmitteln und Mitteln die zur Tiefendesinfektion im Körper empfohlen werden, wie Akridinderivate, Trypaflavin, Rivinol sowie Chinin, Vucin, Optochin u. a. dadurch, daß sie in bakterienwachstumshemmenden Konzentrationen die Leukozyten und Histiozyten nicht in ihren für die Infektionsabwehr so wichtigen phagozytären Eigenschaften beeinträchtigen.

Injiziert man hamolytische Streptokokken Mäusen oder Kanichen intramuskulär, so entwickelt sich eine Phlegmone, in deren Bereich die zelluläre Abwehr des Körpers um so geringer ist, je virulenter der Erreger ist. In vielen Fällen beobachtet man dann an den nicht behandelten Tieren im Bereich des phlegmonösen Prozesses eine fast völlige Agranulozytose. Bei den mit Prontosil behandelten Tieren sahen wir hingegen nach der Infektion ein ganz anderes Bild. Der Körper steht selbst sehr schweren Infektionen nicht mehr ganz hilflos gegenüber. Im Gegensatz zu den Kontrolltieren sieht man bei den behandelten Tieren eine Einwanderung von Leukozyten in den Stichkanal, die Bakterien scheinen für den Organismus harmloser, angreifbarer zu werden. Die hamolytischen Streptokokken sind anscheinend nicht mehr in der Lage ihre Gifte im selben Umfange zu produzieren und die Leukozyten und histiozytären Zellen zu lähmen. Es kommt zu einer Abgrenzung der Infektion durch einen Leukozytenwall und zur Vernichtung der Keime durch Phagocytose und extrazelluläre Vorgänge. Die starke leukozytäre Reaktion kommt im Gegensatz zu den Kontrollen dann zustande wenn viele Keime die nun vernichtet werden müssen zur Infektion verwendet wurden. Bei Infektion mit nur wenigen Keimen kann die leukozytäre Reaktion nur geringgradig sein (vgl. auch die Gasodemversuche S. 33 u. 34). Ware der direkt abtötende Einfluß der Sulfonamide allein ausschlaggebend so mußte in vitro z. B. in Bouillon mit Prontosil stundenlang vorbehandelte Kokken keine Krankheit mehr erzeugen. In der Tat entsteht aber nach der Infektion mit Streptokokken, die mit hohen Konzentrationen von Prontosil rubrum oder auch P. A. oder den Uliron Präparaten vorbehandelt wurden noch eine schwere fortschreitende Phlegmone. Man sieht allerdings zwischen Infektionen mit vorbehandelten und

nichtvorbehandelten Kokken einen vorübergehenden Unterschied wenn man den Ablauf der Entzündungsvorgänge sehr bald nach der Infektion histologisch verfolgt. Bei der Infektion mit Pronto-il vorbehandelten Streptokokken wandern auch Leukozyten auf den Infektionsherd zu und dringen in ihn ein, sehr bald aber fangen die Kokken an, in das umgebende Gewebe auszuschwärmen wenn nun nicht per os oder subkutan mit Pronto-il weiterbehandelt wird. Hammer schmidt hat die Wirkungsweise des Pronto-il auf andere Weise zu erklären versucht. Auch er bewertet die Mitwirkung der Leukozyten an der endgültigen Heilung sehr hoch. Er sieht die Mitwirkung der Leukozyten aber weniger in phagozytären als vielmehr in humoralen Prozessen, in denen er antitoxinartigen Substanzen die entscheidende Bedeutung zuschreibt. Hammerschmidt injizierte Mäusen subkutan Agar der mit Streptokokken infiziert war und sah nun unter Pronto-ilbehandlung einen starken Zustrom von Leukozyten, die, ohne zu phagozytieren als unpassierbarer Wall das Eindringen der Bakterien in den Körper verhinderten. Demgegenüber drangen bei den nicht mit Pronto-il behandelten Tieren die Bakterien hemmungslos in die Tiefe und überschwemmten den Körper. Diese sehr interessante Deutung der Befunde Hammerschmidts wird zu weiteren Forschungen über den Wirkungsmechanismus anregen. Ich halte es jedoch für wahrscheinlich daß sich diese Deutung Hammerschmidts aus seiner besonderen Versuchsanordnung ergibt. Bei dieser werden in der Umgebung der im Agar ungehemmt von dem Leukozytenangriff wachsenden Bakterien so reichlich Gifte produziert daß um den Agar eine Leukozytentrümmerzone entsteht und nun die frei werdenden Enzyme schon extrazellulär so wirken wie sonst auch bei der Phagozytose. Hammerschmidt selbst hat auch phagozytäre Prozesse beobachtet, aber wie er betont erst nachdem der Kampf zwischen Organismus und Kokken schon entschieden ist. Das aber ist in E eben gerade durch die besondere Versuchsanordnung von Hammerschmidt bedingt. Daß die Phagozytose nicht immer leicht zu beobachten ist habe ich oft auch in eigenen Versuchen erfahren. Das liegt aber in E wesentlich daran, daß die Phagozytose und Verdauung gerade der Streptokokken oft erstaunlich rasch ablaufen und man gerade die richtige Phase erwischen muß. Führt man die Untersuchung zum richtigen Zeitpunkt durch so ist man immer wieder erstaunt über die Schnelligkeit und das Ausmaß der Phagozytose und Verdauung der primär geschädigten Kokken. Daß bei dieser extrazellulär auftretenden Schädigung der Bakterien neben der Einwirkung der chemotherapeutischen Substanzen auch antitoxinartigen Substanzen eine zusätzliche Bedeutung zukommen kann ist durchaus möglich. Kollath und Raabe stellten nun in Ergänzungsversuchen zu den Untersuchungen von Hammerschmidt

bei weiteren Studien dieses Vorganges fest, daß 6—20 Stunden nach Infektionen mit virulenten Streptokokken bei nicht prontosilbehandelten Tieren zunächst eine starke Zunahme der Leukozyten im strömenden Blut stattfindet während sie in Übereinstimmung mit Hamerschmidt die bei mit Prontosil behandelten Tieren beschriebene lokale Abriegelung des Infektionsherdes bei den Kontrollen nicht beobachten konnten. Die Prontosilwirkung, die hingegen zu einer schnellen Abriegelung des Infektionsherdes durch Leukozyten führt, läßt sich im strömenden Blut nun umgekehrt daran erkennen, daß eine sogenannte Virulenzleukozytose nicht auftritt. Dieser Vorgang dürfte sich am einfachsten so erklären, daß der Prozeß bei den durch Sulfonamide geschädigten Bakterien lokalisiert bleibt und weder im Blut noch im übrigen Organismus weitere Abwehraktionen erforderlich macht, denn bei Infektionen mit virulenten Streptokokken bleibt diese Blutreaktion ebenfalls aus.

Nach Untersuchungen von Doczy in streptokokkeninfizierten Meerschweinchen erhöht die Verabreichung von Prontosil rubrum nach 12 Stunden die phagozytische Grundzahl um das Doppelte. Auch bei lokaler S.A. Behandlung kann man eine Steigerung der Phagozytose beobachten. Streut man P.A. oder Marfanil Prontalbin Puder auf inzidierte Streptokokken oder Gasödemphlegmonen, so sieht man — allerdings nur bei stark infizierten Wunden — schon wenige Stunden nach dieser Behandlung ein Einstromen von Leukozyten in den Infektionsherd und eine immer wieder in Erstarren setzende starke Phagozytose der Keime in Leukozyten und Histiozyten, ein Vorgang, der bei unbehandelten Kontrollen vollkommen ausbleibt oder bei gering infizierten nur angedeutet ist. 24 Stunden nach Anwendung genügender Dosen — bei Menschen sind in einigen Fällen bis zu 100 g Marfanil Prontalbin Puder lokal bei Wundinfektionen angewendet worden ohne daß es zu unerwünschten Nebenwirkungen kam — kann der Infektionsherd bereits vollkommen gegen die Umgebung durch einen Leukozytenwall zur Abgrenzung gekommen und der Prozeß lokalisiert sein. Das dürfte auch für Chirurgen interessant sein, denn wenn möglich sollte diese physiologische Abgrenzung der Entzündung ohne Not nicht mit Gewalt wieder zerstört werden.

Weitere Einzelheiten über den Wirkungsmechanismus der chemotherapeutischen Substanzen konnten wir auch in unseren Gasbrandversuchen erbringen. Auch hier ließ sich der Angriff wirksamer Sulfonamidverbindungen direkt an den Erregern nachweisen. Wurden Mäuse mit 1 ccm einer 4 oder 6%igen Marfanillösung je 20 g Körpergewicht per os vorbehandelt und 1 Stunde später intraperitoneal mit Fraenkel Bazillen infiziert, so konnte man 4 Stunden nach der Impfung im Bauchexsudat bereits erheblich degenerierte Bazillen

nachweisen, zum Teil stark gequollen, zum Teil wie angenagt. Auch bei den mit Ultron C behandelten Tieren ließen sich Degenerationserscheinungen nachweisen. Bei nichtbehandelten Kontrolltieren waren diese Zerfallerscheinungen nicht nachweisbar oder wenn vorhanden nur ausnahmsweise und nur angedeutet. Diese geschädigten Bazillen fanden sich zum Teil noch frei, zum Teil phagozytiert, insbesondere bei den außer mit Marfanil per os auch noch subkutan mit Serum behandelten Mäusen schien die Phagozytose der geschädigten Keime sehr stark zu sein. Gelegentlich sah man auch bei Kontrolltieren einige phagozytierte Bazillen in Monozyten, bei den nur mit Serum behandelten Tieren gewöhnlich eine erheblich verstärkte Phagozytose. Jedoch haben wir auch hier mehrfach beobachtet, daß die bei Serum behandelten Tieren phagozytierten Bazillen noch viel besser erhalten waren als bei Marfanil behandelten Tieren. Bei den Marfanil behandelten Tieren wurden die phagozytierten Bazillen mit größerer Sicherheit verdaut als bei den Serum behandelten Tieren. Singer (Prag) Colebrook (London) u. a. machten die Beobachtung, daß Streptokokken in Gegenwart von SA im Blut von Mäusen und Kaninchen sowie auch im Blut des Menschen rascher abgetötet wurden als in anderen Medien. Wolff und Julius beobachteten, daß PA im ccm Blut 100—1000 Streptokokken vernichtete, aber nicht mehr 100 000 und mehr. Hierbei konnte es sich also unmöglich um eine reine Desinfektionswirkung handeln. Sie studierten daher die Wachstumskurven der Bakterien im Blut 3, 6, 24, 48 und 96 Stunden nach Beginn des Experiments ohne und mit PA. In den ersten 3 Stunden zeigten die Bakterien keinen Unterschied in ihrem Verhalten, dann aber verminderten sich die Keime in Gegenwart von PA. Nach 24 Stunden waren die Kulturen mit einer geringen Keiminzahl steril. Bei größeren Keiminzahlen war die Zahl der Bakterien in der PA-Serie geringer als in den Kontrollröhrchen. 48 und 96 Stunden nach Beginn des Experiments war eine weitere Verminderung der Keimzahl gegenüber den Kontrollen feststellbar. Daraus ist ebenso wie schon aus unseren ersten Tierexperimenten zu schließen, daß durch Gegenwart des Medikaments die normalen bakteriziden Eigenschaften des Körpers nicht geschädigt werden und dadurch die endgültige Vernichtung der Keime ermöglicht wird. Es ergibt sich also die sehr bemerkenswerte Tatsache, daß die SA im Blut und in den Geweben sogar wirksamer sind als in gewöhnlichen Bakteriennährboden. Eine Tatsache, die wiederum in krassem Gegensatz zu dem Verhalten der bisher bekannten Desinfektionsmittel steht. Auf Veranlassung von Schütz im Hygienischen Institut von Erdbrügger durchgeführte Untersuchungen über die Beeinflussung des opsonischen Index durch Sulfonamide ergaben, daß Protalbin schon nach 2-stündiger Einwirkung

eine stark erhöhte Phagozytose der Keime durch Leukozyten ermöglichte

Aus den dargelegten Untersuchungen geht m E mit Sicherheit hervor, daß dem direkten Angreifen der Sulfonamide an den Bakterien eine große Bedeutung zukommt, daß der endgültige Heilungseffekt aber von der Mitwirkung des gesamten Organismus abhängig ist, besonders von der erhaltenen Funktion der Leukozyten und der histiozytaren Zellen und noch anderen anatomischen Bedingungen. Der grundlegendste Unterschied zwischen allen anerkannten Desinfektionsmitteln und den von uns entdeckten Sulfonamiden und ihren Derivaten besteht darin, daß *diese Substanzen zwar auf die Bakterien einwirken aber dabei nicht wie die üblichen Desinfektionsmittel in bakterienschädigenden Konzentrationen Serum und Gewebseweiß fallen und die Funktion der phagozytaren Zellen lähmen und schädigen* das geht auch aus den zur Klärung dieser Frage angesetzten Kulturversuchen hervor. Wie Osgood u. a. nachgewiesen haben, zeigte PA keinen schädigenden Einfluß auf Gewebszellen von menschlichem Knochenmark, die außerordentlich empfindlich gegen die verschiedenen Schädigungen sind. Selbst in Konzentrationen 1:1000 und darüber übte PA keinen schädigenden Einfluß auf Knochenmarksgewebskulturen aus, bei Zusatz von β hämolysierenden Streptokokken trat in diesen Kulturen keine Infektion auf, die bei den Kontrollen ohne PA zur Hämolyse und Zerstörung der Leukozyten führte. Mit dem Einfluß auf Gewebskulturen haben sich auch Wolff und Julius eingehend beschäftigt. Sie stellten fest, daß PA selbst in 10—100fach stärkeren Dosen, als sie zur Entfaltung antibakterieller Wirkungen notwendig sind, die Leukozyten nicht schädigt. Es verhält sich grundsätzlich anders als andere Desinfektionsmittel wie Phenole oder das Trypaflavin, von denen letzteres z. B. noch in der Verdünnung 1:800000 die Phagozyten schädigt. Im Gegensatz zu den üblichen Desinfektionsmitteln übte das PA keinen nachteiligen Einfluß auf die Phagozytose und Speicherung aus, die sie mittels Trypanblau in Gewebskulturen prüften.

In zahlreichen eigenen Versuchen konnten wir uns selbst davon überzeugen, daß PA und andere wirksame Sulfonamide auf Gewebskulturen von Meerschweinchen und Hühnern in den bei therapeutischen Gaben auftretenden Blutkonzentrationen keinen wachstumshemmenden Einfluß hatten. So übte in unseren Versuchen PA in Leukozytenkulturen von Meerschweinchen und Hühnern in Konzentrationen 1:10000—1:100000 keinen hemmenden Einfluß auf das Wachstum aus, sogar bei Konzentrationen 1:1000 zeigten die Kulturen noch gutes Wachstum, während hingegen Sublimat oder Zephthol selbst noch in der Verdünnung 1:100000 das Wachstum der Kulturen vollkommen verhinderten. Daß die Sulfonamide Prontalbin,

Sulfathiazol Sulfapyridin u. a. sowie auch Tibatin im Gegensatz zu Zephthiol fast keine Leukozytenschädigende Wirkung ausüben, läßt sich auch so nachweisen daß man Meerschweinchen i. p. mit 20 ccm 10%igem Aleuronat vorbehandelt von dem nach 24 Stunden entnommenen Exsudat die Entzündungszellen scharf abzentrifugiert in Tyrode-Lösung wascht, in kleine Stückchen von 1 qmm zerschneidet und diese nunmehr für 2 Stunden in Lösungen 1:100 resp. 1:1000 der oben erwähnten Substanzen bei 37° einbringt. Kommen die Exsudatzellen danach 1 Stunde lang in Trypanblaulösung 1:200 bei 37° und werden dann in das Kulturmedium eingepflanzt so sieht man bei allen ein Auswachsen vom Implantat aus. Die mikroskopische Untersuchung zeigt gut erhaltene Leukozyten und in einem Teil der monocytenartigen Zellen im Protoplasma des Trypanblau in feinkörniger Speicherung, nur bei den Zephthiol vorbehandelten Implantaten findet man schon makroskopisch kein Auswachsen vom Implantat und einen diffus blau-gefärbten Rand in dem bei mikroskopischer Untersuchung Protoplasma und Kerne der Zellen blaugefärbt sind was auf ihre Schädigung hinweist. Auch Vioform das 5 Chlor 7 jod 8 oxychinolin und viele andere Substanzen die noch in der Wundbehandlung Anwendung finden, zeigten gegenüber Marfanil und anderen Sulfonamiden eine stark hemmende Wirkung auf das Wachstum von Leukozytenkulturen.

Dies wirkt sich auch *in vitro* auf die Vernichtung von Kokken aus. Nimmt man ein Leukozyten- und Monocytenhaltiges Meerschweinchenhauchexsudat, das man durch Aleuronatinjektion erzielt hat setzt dazu hämolytische Streptokokken und Marfanil bzw. Vioform in Verdünnungen 1:1000—1:100000 so zeigt sich nach 4stündiger Einwirkung daß in den Kontrollen sich reichlich freie Kokken finden neben wenigen phagozytierten. Dasselbe Bild findet man bei Vioformzusatz bei Marfanilzusatz und alle Kokken phagozytiert 24 Stunden später findet man in den Kontrollen und Vioformproben 1:50000 bzw. 1:100000 reichlich freie Kokken bei Marfanil 1:50000—1:100000 keine Kokken!

Außerdem war in allen Gewebekulturversuchen auffallend daß das Prontalbin auch die bei den Kontrollen gelegentlich beobachteten Kulturverschmutzungen durch Luftkeime weitgehend verhindert. In Konzentrationen 1:100000 war dieser Effekt jedoch oft unzureichend. Bei Ultron C war in einer Konzentration 1:10000 gewöhnlich noch ein gutes Kulturwachstum vorhanden. Stärkere Lösungen zeigten etwas Hemmung. Setzte man zu Leukozytenkulturen die mit P.A. versetzt waren nachträglich Streptokokken hinzu z. B. zu gut ausgewachsenen Kulturen von 24 bzw. 48 Stunden, so war man immer erstaunt in welcher kurzen Zeit keine Streptokokken mehr vorhanden waren. Auch in Normalkulturen sah man bisweilen eine vorüber-

gehende Abnahme der zugesetzten Kokkenmenge. Doch ist diese nicht so vollständig und inhaltend wie bei den mit PA versetzten Kulturen. Während z. B. in einem Versuch 24 Stunden nach Zusatz der Kokken zu einer 48stündigen Meerschweinchenleukozytenkultur eine deutliche Kokkenvermehrung eingetreten war und infolgedessen viele Leukozyten Zerfallerscheinungen aufwiesen, enthielten die entsprechenden Kulturen mit 1:10000 PA keine Kokken und gut erhaltene Leukozyten. Meist waren die zu den Kulturen zugesetzten Kokken schon 2 Stunden später nicht mehr nachweisbar, im Bereich der zellhaltigen Kulturschnitte verschwanden sie am raschesten offenbar durch Phagozytose. Am längsten hielten sie sich gewöhnlich in den rein plasmatischen Teilen des Kulturmediums. Die PA-Konzentration, die in Meer-schweinchenleukozytenkultur noch deutlich wirkte, war 1:10000, bei 1:100000 war manchmal schon deutliches Kokkenwachstum, annähernd wie bei den Kontrollen vorhanden. In Hühnerleukozytenkulturen war nach unseren Beobachtungen ebenfalls die Konzentration 1:10000 PA immer wirksam, 1:100000 hingegen in der Regel unwirksam. Die wertvollen Sulfonamide führen im Gegensatz zu den bisherigen Desinfektionsmitteln also in therapeutisch gut wirksamen Konzentrationen weder zu einer Fällung der Serum resp. Gewebseweißkörper noch zu einer Beeinträchtigung der phagozytären Eigenschaften der Leukozyten und Makrophagen. Auf den Antitoxingehalt des Serums üben sie keinen nachteiligen Einfluß aus. In Gegenwart von Sulfonamiden bleiben die Sern in ihrer biologischen Wertigkeit unverändert (Bergonzini u. a.).

Daß mit SA behandelte Bakterien ihre Fähigkeit Immunitätsreaktionen auszulösen nicht verlieren geht aus den Untersuchungen von Gordonoff und Mündel hervor.

In den nach therapeutischen parenteralen und oralen SA Gaben im Blut und in den Geweben auftretenden Konzentrationen üben die Sulfonamide offenbar also keine Gewebsschädigung aus. Es blieb nun noch die Frage zu prüfen, ob die hohen bei lokaler Anwendung auftretenden SA Konzentrationen eine schädigende Wirkung ausüben würden. Jacoby, Medawar und Willmer konnten an Fibroblasten keine toxischen Einwirkungen beobachten. Glynn sowie Miles sahen die Fibroblasten sogar zwischen SP-Kristalle einwachsen. Dieselbe Beobachtung konnten wir nach Gaben von STh, Marfanil und Marfanil B an infizierten Wunden machen. In die diese Substanzen in reiner Form eingestreut worden waren. Verne, Menegaux und Durel schließen aus ihren Kulturversuchen, daß PA, SP und STh gegenüber Gewebskulturen von Fibroblasten und Nierenepithelien sich als wenig toxisch erwiesen. Hurteau prüfte die Wirkung des PA nach Einbringung in Gehirnwunden bei Katzen und konnte keine gewebsschädigende Wirkung feststellen. Turnescu und Mitarbeiter

suchungen nur diejenigen ohne Kapsel phagozytiert sowohl von Leukozyten als auch besonders von monozytären Zellen. Nach Stacey und Schluchterer greifen die Sulfonamide bei Pneumokokken an der Kapselsubstanz, also Polysacchariden, an, wodurch die Erreger phagozytierbar werden. Bösch wies darauf hin, daß Prontosil soluble eine besondere Affinität zu den Kapseln der Pneumokokken aufweist und die selben intensiv färbt, so daß es zur Kapselfärbung Verwendung finden kann.

Woods stellte in experimentellen Untersuchungen fest, daß Serum bei experimentell erzeugten Pneumonien an weißen Ratten in der Weise zur Wirkung kam, daß es die Ausbreitung der Pneumokokken durch Agglutination verhinderte, SP durch eine bakteriostatische Wirkung, die endgültige Vernichtung der Erreger erfolgte in beiden Fällen durch Phagozytose.

Wir haben weiterhin wiederholt die merkwürdige Beobachtung gemacht, daß die 2—3 Stunden nach der Infektion mit den Prontosil-Präparaten behandelten streptokokkeninfizierten Mäuse bessere Heilerfolge zeigten als die sofort oder 1 Stunde nach der Infektion behandelten. Dieselbe Erscheinung beobachteten wir bisweilen auch bei pneumokokkeninfizierten Mäusen, die mit Neo Ultron resp. Ultron C behandelt wurden. Daß chronische Infektionen im allgemeinen schlechter beeinflußbar sind als akute, beruht wahrscheinlich auf der Ausbildung besonderer anatomischer Zustände, die die Heilung erschweren, und auf die noch eingegangen wird. Daß hingegen umgekehrt in der Gonorrhoebehandlung Patienten mit einer 8—10 Tage alten Infektion mitunter besser ansprechen als ganz frische Gonorrhoeiker, hat wahrscheinlich als Ursache das Fehlen einer genügenden Mitwirkung leukozytärer und histiozytärer Zellen. Diese zelluläre Mitwirkung an dem Heilungsprozeß ist im beginnenden Stadium der Gonorrhoe noch ungenügend, noch ebenso ungenügend wie bisweilen in unseren experimentellen Versuchen, wenn wir sofort nach der Infektion behandeln.

Wären die in künstlichen Nährmedien zu erzielenden Wirkungen allein für die Vernichtung der Keime im infizierten Organismus verantwortlich, dann müßten die Reagenzglas-effekte ganz andere sein. Nur in ganz seltenen Fällen, z. B. gegenüber den empfindlichen Gonokokken und Meningokokken, erscheint gelegentlich eine direkt abtötende Wirkung möglich. Auch in dem zweifellos nachweisbaren Hemmungseffekt wie er eindrucksvoller als z. B. gegenüber den Anaerobierkulturen in Blutplatten kaum demonstriert werden kann, möchte ich nicht die alleinige Wirkung sehen. Gelegentlich beobachteten wir bei intraperitoneal infizierten und dann mit Sulfonamiden behandelten Tieren zunächst sogar noch eine vorübergehende Vermehrung der injizierten Keime, bis nach einigen weiteren Stunden

unter dem Einfluß der Sulfonamide im Körper Degenerationsformen auftraten, die dann phagozytiert und vernichtet wurden. Auch die Phagozytose an sich ist noch keine Garantie für die Vernichtung der Keime. Wir haben bei Kontrollen und ungenügend behandelten Tieren immer wieder beobachtet, wie zunächst phagozytierte Keime nach Stunden sich auch intrazellulär wieder vermehren können und im Monozytenplasma bisweilen richtige kleine Kolonien bilden. Bei Tieren aber, die mit wirksamen Sulfonamiden ausreichend behandelt sind, werden die geschädigten einmal phagozytierten Keime nach der oft überraschend schnellen Phagozytose meist auch erstaunlich schnell restlos verdaut.

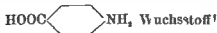
Sicher ist auch nach den Neufeldschen Versuchen, daß das primäre Angreifen der Sulfonamide in den Bakterien und nicht an den Körperzellen erfolgt. Nur im Falle einer Sulfonamidvorbehandlung der Bakterien (nicht der Leukozyten) trat eine verstärkte Phagozytose ein. Eine verstärkte Phagozytose durch Anregung der Leukozyten nimmt Tunncliffe an, ohne über überzeugende Beweise dafür vörbringen zu können.

Coccini äußert sich über den Wirkungsmechanismus der Sulfonamide dahingehend, daß die c Substanzen eine Bakteriostasis, d. h. ein Anhalten des Bakterienwachstums bedingen, und zwar so lange, wie sie verabreicht werden. Das endgültige Ergebnis aber ist abhängig von der Immunität des Patienten. Auch dieser Forscher wie viele andere sieht also die Mitwirkung des Organismus als wesentliche Voraussetzung für den Erfolg. Nur sollte man in die Mitwirkung des Organismus nicht nur in den Immunitätsvorgängen sehen, sondern darin, daß alle dem Körper zur Verfügung stehenden natürlichen Abwehrmittel durch die Behandlung mit den therapeutisch bewährten Sulfonamidverbindungen Zeit finden, sich zu entwickeln, um die geschwächten und in ihrer Entwicklung gehemmten Bakterien anzugreifen und zu vernichten. Auch aus Untersuchungen von Fleming und Osgood ergab sich, daß der auf verschiedene Bakterienarten zu erzielende Effekt *in vitro* bei Anwesenheit von Leukozyten besser war. Min Sen Li prüfte mit Hilfe der Cantharidenblasenreaktion den Einfluß des SP auf die Abwehrlage von Patienten mit Pneumonie und Meningitis epidemica; SP bewirkte im Gegensatz zu Pyrimidon ein beschleunigtes Abklingen der Erkrankung unter Wahrung der normalen Abwehrvorgänge des Organismus.

Auch Stamp hat eingehende Versuche angestellt, um die überraschende, bessere Wirkung der Sulfonamide auf eine geringe Keimkonzentration als auf eine größere zu ergründen. Er kam auf Grund seiner Versuche zu dem Ergebnis, daß hämolytische Streptokokken in großen Mengen eine Substanz produzieren, die ausreichend ist, um die Wirkung der Sulfonamide aufzuhalten. Er isolierte diese Substanz, die

widerstandsfähig gegen Hitze, verdünnte Säuren und Alkalien war, durch Extraktion mit NH_4OH , in Wasser oder verdünnter HCl war sie nicht löslich. Diese Substanz war nach den Untersuchungen von Stamp frei von Eiweiß, sie bestand aus einem Gemisch niedriger molekularer Substanzen einschließlich freier Aminosäuren.

Nach Green, Lockwood, McIntosh und Whitby können Peptone und Bakterien-spaltprodukte die Wirkung der Sulfonamide aufheben. Diese Eigenschaft beruht nicht auf einer Zerstörung der Sulfonamide sondern ist zurückzuführen auf das Auftreten eines als P Faktor bezeichneten, gegen die Sulfonamidwirkung antagonistisch wirkenden Stoffes, den die Bakterien bilden. Vielleicht ist damit auch zu erklären, daß in flüssigen Nährböden bei zu starker Bakterieneinsaat eine Sulfonamidwirkung meist gar nicht feststellbar ist. Auch in Hefe, Muskulatur, Leber, Harn usw. sind ähnliche Stoffe beobachtet worden, besonders wirksam war Hefeextrakt. Peptone verschiedener Herkunft zeigten nach Untersuchungen von Tabone, Nitti und Mousset einen verschieden hochgradigen Anti Sulfonamideffekt, durch Autolyse und Hydrolyse war er beeinflussbar. Woods isolierte aus Hefe eine Substanz, die chemisch der p Aminobenzoessäure nahe stehen mußte und stellte außerdem fest, daß die reine p Aminobenzoessäure selbst in gesteigertem Maße imstande war, die Sulfonamidwirkung aufzuheben. Rubbo, Gillespie sowie Kuhn gelang schließlich die Isolierung der p Aminobenzoessäure aus Hefe. In der p Aminobenzoessäure wurde die bisher wirksamste Substanz gefunden, die die Sulfonamidwirkung aufheben kann. Man vermutet, daß die p Aminobenzoessäure einen für die Bakterien notwendigen Wachstumsstoff darstellt und dieser für den Bakterienstoffwechsel wichtige Stoff durch die Sulfonamide verdrängt wird. Nach Fildes wirken die antibakteriellen Sulfonamide dadurch auf die Bakterien ein, daß sie an Stelle des Stoffwechselfaktors p Aminobenzoessäure — von Kuhn als Vitamin H bezeichnet — in ein Enzym eintreten. Dazu müssen sie eine ähnliche chemische Struktur wie die p Aminobenzoessäure besitzen, aber doch so von ihr verschieden sein, daß sie nicht selbst auch als Stoffwechselfaktor wirken. Kuhn hat auf diese bemerkenswerte Ähnlichkeit der Konstitution zwischen der p Aminobenzoessäure einerseits und den Sulfonamiden resp. Sulfanilsäuren andererseits hingewiesen.



Nicht nur gegenüber den bisher bekannten Bakterien sondern

auch noch bei zahlreichen anderen Keimen ließ sich das antagonistische Verhalten der p-Aminobenzoesäure gegenüber Sulfonamiden nachweisen, am besten in synthetischen Nährböden. Aber auch diese Tatsache gibt noch keine allgemeingültige Erklärung für den Wirkungsmechanismus der Sulfonamide (Wood u. a.). Unumstößlich gesichert ist bisher nur die Tatsache, daß alle bisher therapeutisch brauchbaren Sulfonamide oder ihre im Körper entstehenden Spaltprodukte das Bakterienwachstum hemmen und daß Para-Aminobenzoesäure und einige andere Substanzen diese Hemmungswirkung einiger aber nicht aller Sulfonamide aufheben können. Kimmig bestätigte, daß Para-Aminobenzoesäure in vitro die Wirkung aller geprüften Sulfonamide gegenüber Gonokokken aufzuheben, Ortho- und Meta-Aminobenzoesäure sowie Aminosälylure-Mandel-säure und andere hatten diese Wirkung nicht. Nach Kimmig besitzen auch Novokain, Impletol sowie sämtliche wasserlöslichen Ester der Aminobenzoesäure und noch zahlreiche weitere Derivate eine Anti-Sulfonamidwirkung (vgl. auch Keltch, Baker, Krahel und Clowes).

Nach Untersuchungen von Auhagen ist auch p-Aminobenzoyl-L-glutaminsäure ein antagonistisch gegenüber Sulfonamiden wirksames Derivat des Vitamin H.

Nach den Untersuchungen von Selbie und Feldt war die Para-Aminobenzoesäure auch an der streptokokkeninfizierten Maus in der Lage, die Wirkung des PA aufzuheben, McCarty zeigte, daß Para-Aminobenzoesäure die SP-Wirkung bei Pneumokokkeninfektionen der Maus ausschalten kann. Auf die Vertraglichkeit des SP für Mäuse übte Para-Aminobenzoesäure keinen Einfluß aus. Daß Pepton und Para-Aminobenzoesäure die Wirkung der Sulfonamide aber stets aufheben wie es nach diesen Versuchen zunächst scheinen konnte ist nach unseren Untersuchungen nicht der Fall. Setzen wir Varianil oder Marfanil-Prontalbin $\alpha\alpha$ zu defibriertem Blut zu welches mit β -hämolytischen Streptokokken oder Pneumokokken Typ I infiziert worden war, und gossen dieses Gemisch nachdem es 1 Stunde bei 37° aufbewahrt worden war mit Agar zu Blutplatten aus so war nach 24 Stunden kein Wachstum festzustellen in den Platten die 1:1000, 1:5000, 1:10000 oder 1:20000 der erwähnten Sulfonamide enthielten, ganz gleich ob nun diese Blutplatten auch noch Para-Aminobenzoesäure in denselben Konzentrationen wie die Sulfonamide enthielten. In allen Kontrollplatten die keine Sulfonamide enthielten waren die Keime hingegen üppig gewachsen. Bei den Sulfonamidverdünnungen 1:10000—1:50000 kann Para-Aminobenzoesäure 1:100000 den Platten zugesetzt, die Wirkung von Prontalbin gegenüber Staphylokokken aufheben. Auch in flüssigen Nährböden läßt sich eine gewisse Hemmungswirkung gegenüber manchen Sulfon-

amiden nachweisen, = B gegenüber Strepto und Pneumokokken. Im folgenden Versuch führten wir zur Feststellung der Stärke des Bakterienwachstums vergleichende Trübungsmessungen des verwendeten Nährbodens aus. Während SP bei Pneumokokken Typ I in der Konzentration 1 : 5000 bei Gegenwart von Para Aminobenzoessäure in der Verdünnung von 1 : 10^9 keine Trübung durch Kokkenwachstum gab, war diese bei Gegenwart von 1 : 10^8 Para Aminobenzoessäure und 1 : 5000 SP vorhanden. In einem anderen Versuch war die verdünnte Bouillon bei Gegenwart von 1 : 10000 klar, wenn keine Para Aminobenzoessäure zugesetzt war, bei Gegenwart von 10^{10} Para Aminobenzoessäure infolge Kokkenwachstums schon stark getrübt. Nach Strauß, Dingle und Finland hemmte p Aminobenzoessäure in der Konzentration von 10 mg % zu defibriniertem Blut zugesetzt die Wirkung des Sulfathiazols. Landy und Wieno zeigten in Versuchen mit Streptokokken, Staphylokokken und Pneumokokken, daß die Hemmung der Wirkung von PA, SP, STh gegenüber Pneumokokken um so stärker ist, je höher die Konzentration der p Aminobenzoessäure ist. McCarty beschreibt, daß bei Pneumokokken infizierten Mäusen Tagesdosen von 6 mg und darüber die Wirkung von 24 mg SP, per os verabreicht, aufhoben. Bei kleineren Gaben von p Aminobenzoessäure war der therapeutische Effekt des SP vorhanden. Nach Untersuchungen von Lwoff, Nitti, Tréfouel und Hamon hat p Aminobenzoessäure ihre maximale Wirkung im isoelektrischen Punkt. Para Aminobenzoessäure muß als ein Wachstumsfaktor für Bakterien angesehen werden, dessen Wirkung durch Sulfonamide aufgehoben werden kann (Kuhn). Es ist angenommen worden, daß die Para Aminobenzoessäure an Enzymreaktionen der Bakterien etwa im Sinne eines Co-Fermentes beteiligt ist. Diese Tatsache ist theoretisch interessant, aber bei der praktischen Sulfonamidbehandlung nicht von Bedeutung, es sei denn, daß bei gewissen Krankheiten Para Aminobenzoessäure im erhöhten Maße entstehen wurde und kleine Sulfonamidkonzentrationen unwirksam machen konnte. Wir selbst haben trotz erheblicher Gaben von Para Aminobenzoessäure bei genüglichen Dosen von PA oder SP weder auf Streptokokken noch auf Pneumokokken oder Gasödeminfektionen der weißen Maus einen nachteiligen Einfluß der verabreichten Para Aminobenzoessäure beobachtet. Nur bei entweder gleichzeitig oder kurz vorher verabreichten sehr hohen Dosen von p Aminobenzoessäure wurde die Wirkung des PA, SP des Sulfathiazols, der Sulfathiodiazole und der Sulfone gelegentlich nachteilig beeinflußt. Lohe und Brett konnten bei Gokranken selbst nach Verabreichung sehr hoher Gaben von p Aminobenzoessäure keine Aufhebung des Sulfathiazol-Effektes beobachten.

Bedeutungsvoller konnte dieser Antisulfonamideffekt durch eine Lokalanästhesie im Bereich der infizierten Wunde in Erscheinung¹

treten, denn Novocain Procaine u. a. wirken ähnlich wie p-Aminobenzoësäure. Im Tierversuch ließ sich zeigen, daß diese Substanzen in Staphylokokken infizierten Wunden den Effekt von STh neutralisierten (Spink und Jermsta, Keltch, Baker u. a.). Casten, Fried und Hallmann konnten durch Sulfathiazol 60% der mit Staphylokokken infizierten Wunden bei Kaninchen keimfrei machen, was jedoch nicht gelang, wenn die Wundränder mit Procaine infiziert waren. Baumgärtel sieht es als möglich an, daß die mit p-Aminobenzoësäure interferierenden Sulfonamide dadurch chemotherapeutisch wirksam werden, daß sie den fakultativen Anaerobiern wie Streptokokken, Staphylokokken, Pneumokokken, Gonokokken und Meningokokken sowie der gesamten Coli-, Typhus-, Paratyphus- und Dysenteriegruppe die zur Anaerobiose notwendige p-Aminobenzoësäure entziehen. Der anaerobe Stoffwechsel der obligaten Anaerobier hingegen ist offenbar auf die Gegenwart von p-Aminobenzoësäure nicht angewiesen. Nach den Untersuchungen von Levaditi und Pérault hebt p-Aminobenzoësäure in analoger Weise wie bei Sulfonamiden die Wirkung von Sulfonen und Sulfoxyden auf. Gegenüber Marfanil aber waren selbst solche abnorm hohen p-Aminobenzoësäuregaben — wie sie unter natürlichen Bedingungen z. B. durch die Nahrung usw., nie in den menschlichen Körper gelangen durften — ohne nachteilige Wirkung. Die Wirkung des Marfanil und seiner therapeutisch wertvollen Derivate blieb voll erhalten.

Mäuse: m mit Paratyphusbrandbazillen infiziert

Dosierung je 2 Tiere

Marfanil 6% 0,2 0,3 0,5 0,8 1,0 ccm per os

Marfanil 6% 0,2 0,3 0,5 0,8 1,0 ccm s.c.

	Anzahl der Tiere	Fs leben 24 Stunden nach d. Infekt.
Kontrollen	10	0
Marfanil per os	10	10
s.c.	10	9
Marfanil 6% + 1% p-Aminobenzoësäure gleichzeitig	10	9
p-Aminobenzoësäure 1% 0,1 ccm s.c. danach Marfanil 6% per os	10	8
p-Aminobenzoësäure 1% 1 ccm s.c. danach Marfanil 6% per os	10	8

Jensen, Schmith und Brandt konnten gegenüber Pneumokokken keine Beeinflussung der Marfanilwirkung durch p-Aminobenzoësäure feststellen. Marfanil hemmte in ihren Versuchen Pneumokokken vom

Typ I ebenso wie Sulfapyridin bis zu einer Konzentration 1 : 40000. Während aber die Wirkung von Sulfapyridin durch p-Aminobenzoesäure völlig aufgehoben wurde, wurde die Wirkung von Marfanil durch Zusatz von p-Aminobenzoesäure nicht beeinflusst. Eine andere für die meisten Sulfonamide charakteristische Eigenschaft ist — wie erwähnt — die Tatsache, daß die Hemmung des Wachstums der Bakterien in der Regel erst nach einer gewissen Latenzzeit von 4—6 Stunden beginnt. Auch in dieser Hinsicht unterschied sich das Marfanil nach den Untersuchungen der genannten Autoren von den übrigen Sulfonamiden, indem nämlich die Wirkung dieser Verbindung sofort in Erscheinung trat. Ferner fanden sie, daß ein Pneumokokkenstamm, der durch Zucht in sulfapyridinhaltigem Substrat gegenüber Sulfapyridin und anderen Sulfonamiden resistenter geworden war, keine erhöhte Resistenz gegenüber Marfanil erworben hatte.

Auch Winkler und Julius betonen die Ausnahmestellung, die Marfanil unter allen Sulfonamiden einnimmt. In ihren Versuchen mit B. coli, Streptokokken und Pneumokokken stellten sie ebenfalls fest, daß die Wirkung des Marfanil durch p-Aminobenzoesäure nicht aufgehoben wird. Ferner sahen sie eine Wirkung des Marfanil gegenüber sonst sulfonamidfesten Pneumokokken und Streptokokkenstämmen.

An anderen Antisulfonamidfaktoren außer den schon genannten werden noch angeführt Methionin (Bliss und Long), Urethan (Johnson und McIlwain), Adeninsulfat (Martin und Fisher), Nikotinamid und Cocymase (Wood u. Austrian), Hylase (Illén). Nach den Untersuchungen von Wood u. Austrian hebt Cocymase in Kulturmedien aber auch die Wirkung von Methylenblau und Thionin gegenüber Staphylokokken auf. Ähnliche Effekte wie sie die Sulfonamide gegenüber Bakterien ausüben, konnten Lwoff, Nitti, Tréfoüel und Hamon auch gegenüber Polytomella Caeca feststellen, auch der gegenüber diesem Flagellaten in Erscheinung tretende Entwicklungshemmungseffekt von PA war durch p-Aminobenzoesäure aufzuheben. Ein ähnliches Verhalten wie p-Aminobenzoesäure gegenüber Sulfonamiden zeigte Panthothensäure gegenüber N-Acetylsalicylat, Salol und Azetylsalicylsäure (Ivanovic). Nitti und Palazzoli nehmen an, daß bei der Sulfonamidbehandlung der Infektionen des Harntraktes ein Teil der Versager auf einen Antisulfonamidfaktor im Harn bezogen werden konnte. Es ist sehr wohl vorstellbar, daß solche gegenüber Sulfonamiden antagonistisch wirkenden Substanzen namentlich in alten Infektionsherden auftreten können oder dann, wenn die Bakterien einmal den ganzen Organismus überschwemmt haben, auch aus diesem Grunde sollte bei schweren Infektionen stets ein möglichst frühes Einsetzen der Therapie mit genügend hohen Dosen befürwortet werden.

Viel wahrscheinlicher ist aber m. E., daß es Bakterien gibt, die

unter bestimmten Umständen mehr p-Aminobenzoessäure oder andere noch unbekannte Antisulfonamidfaktoren produzieren können und Infektionen mit diesen Bakterien dadurch eine größere Therapie-resistenz aufweisen. Nach Untersuchungen von Landy, Larkum, Oswald und Streightoff produzieren Sulfonamid-resistente Bakterien in der Tat mehr p-Aminobenzoessäure als SA-empfindliche Stämme. Nach Untersuchungen von Stokinger und Carpenter enthalten resistent gewordene Gonokokkenstämme mehr p-Aminobenzoessäure als die Ausgangsstämme, sie glauben jedoch nicht, daß die p-Aminobenzoessäure für die erhöhte Resistenz verantwortlich zu machen ist. Es ist denkbar, daß bei Behandlung mit kleinen Sulfonamidgaben die empfindlichen Keime vernichtet werden, die resistenten aber übrig bleiben. Dieser Vorgang kann dann ein Sulfonamid festwerden vortauschen. Daß Bakterien erst unter der Sulfonamidbehandlung fest werden, dafür haben wir bisher keinen Beweis. Durch vielfache Passagen von β -hämolytischen Streptokokken und Pneumokokkenstämmen über Nährboden, die Prontalbin, Sulfapyridin, Sulfathiazol resp. Sulfapyrimidin enthielten, gelang es uns bisher nicht, ein Abnehmen der Empfindlichkeit gegenüber diesen Sulfonamiden oder Tibatin nachzuweisen. Nachdem beispielsweise β -hämolytische Streptokokken 50—100mal durch flüssige Nährboden gegangen waren, die Prontalbin, Ultron, Sulfapyridin, Sulfathiazol, Marfanil u. a. Sulfonamide in Konzentrationen 1:20000—1:100000 enthielten, bei denen sie noch wachsen konnten, wurden sie zur Infektion von weißen Mäusen benutzt. Genau wie bei den mit nicht vorbehandelten Kokken infizierten Tieren war durch orale und parenterale Sulfonamidbehandlung eine therapeutische Beeinflussung möglich. Bei angeblich resistent gemachten Coli- und Ruhrbazillen sowie Pneumokokken konnten Landy und Mitarbeiter keine vermehrte Bildung von p-Aminobenzoessäure feststellen.

Um festzustellen, ob durch Passagen von Bakterien über sulfonamidhaltige Nährboden eine Festigung erfolgt, haben wir im folgenden Bakterien 50mal über sulfonamidhaltige Nährboden geschickt. Es zeigte sich, daß trotz dieser häufigen Passagen noch keine Festigung eingetreten ist (S. 122—124).

Auf Grund der Sonderstellung des Marfanil haben manche Autoren vermutet, daß dies Präparat nicht nur wegen seiner Struktur, sondern auch wegen seiner Wirkungsweise nicht in die Gruppe der Sulfanilamide (Ivanovics) gehöre. Diese Schlussfolgerung ist jedoch im E. nicht berechtigt. Das Marfanil verhält sich in seinen entscheidenden Eigenschaften, die es für eine chemotherapeutische Verwendung geeignet machen, entsprechend den anderen Sulfonamiden. Es greift ebenso wie diese primär an den Erregern an, wie die erwähnten Plattenversuche besonders mit Paratyphusbrand, Fraenkel, Novy

Typ I ebenso wie Sulfapyridin bis zu einer Konzentration 1 : 40000. Während aber die Wirkung von Sulfapyridin durch p-Aminobenzoesäure völlig aufgehoben wurde, wurde die Wirkung von Marfanil durch Zusatz von p-Aminobenzoesäure nicht beeinflusst. Eine andere für die meisten Sulfonamide charakteristische Eigenschaft ist — wie erwähnt — die Tatsache, daß die Hemmung des Wachstums der Bakterien in der Regel erst nach einer gewissen Latenzzeit von 4–6 Stunden beginnt. Auch in dieser Hinsicht unterschied sich das Marfanil nach den Untersuchungen der genannten Autoren von den übrigen Sulfonamiden, indem nämlich die Wirkung dieser Verbindung sofort in Erscheinung trat. Ferner fanden sie, daß ein Pneumokokkenstamm, der durch Zuchtung in sulfapyridinhaltigem Substrat gegenüber Sulfapyridin und anderen Sulfonamiden resistenter geworden war, keine erhöhte Resistenz gegenüber Marfanil erworben hatte.

Auch Winkler und Julius betonen die Ausnahmestellung, die Marfanil unter allen Sulfonamiden einnimmt. In ihren Versuchen mit B. coli, Streptokokken und Pneumokokken stellten sie ebenfalls fest, daß die Wirkung des Marfanil durch p-Aminobenzoesäure nicht aufgehoben wird. Ferner sahen sie eine Wirkung des Marfanil gegenüber sonst sulfonamidfesten Pneumokokken und Streptokokkenstämmen.

An anderen Antisulfonamidfaktoren außer den schon genannten werden noch angeführt Methionine (Bliss and Long), Urethan (Johnson und McIlwain), Adeninsulfat (Martin und Fisher), Nikotanamid und Cocymase (Wood u. Austrian). Hylose (Illeny). Nach den Untersuchungen von Wood u. Austrian hebt Cocymase in Kulturmedien aber auch die Wirkung von Methylenblau und Thionin gegenüber Staphylokokken auf. Ähnliche Effekte wie sie die Sulfonamide gegenüber Bakterien ausüben, konnten Lwoff, Nitti, Trefoüel und Hamon auch gegenüber *Polytomella craca* feststellen, auch der gegenüber diesem Flagellaten in Erscheinung tretende Entwicklungshemmungseffekt von PA war durch p-Aminobenzoesäure aufzuheben. Ein ähnliches Verhalten wie p-Aminobenzoesäure gegenüber Sulfonamiden zeigte Panthothensäure gegenüber Na Salizylat, Salol und Azetylsalizylsäure (Ivanovics). Nitti und Palazzoli nehmen an, daß bei der Sulfonamidbehandlung der Infektionen des Harntraktes ein Teil der Versager auf einen Antisulfonamidfaktor im Harn bezogen werden konnte. Es ist sehr wohl vorstellbar, daß solche gegenüber Sulfonamiden antagonistisch wirkenden Substanzen namentlich in alten Infektionsherden auftreten können oder dann, wenn die Bakterien einmal den ganzen Organismus überschwemmt haben, auch aus diesem Grunde sollte bei schweren Infektionen stets ein möglichst frühes Einsetzen der Therapie mit genügend hohen Dosen befürwortet werden.

Viel wahrscheinlicher ist aber in E, daß es Bakterien gibt, die

Mäuse i.p. infiziert mit 0,3 ccm einer 1:75 verdünnten 24 stündigen
Pneumokokkenkultur Typ I aus Serumbouillon

	Anzahl d. Tiere	Fs leben 48 Std n d. Infektion	Es leben 3 Tage n d. Infektion
Impfung mit Kultur ohne Sulfonamidzusatz			
Kontrollen	8	0	0
Prontalbin 5% per os	4	3	0
Sulfapyridin 5% per os	4	2	0
Sulfathiazol 5% per os	4	3	0
Debenal 5% per os	4	4	0
Tibatin 5% s.c.	4	4	1

Impfung mit Kultur aus Prontalbin haltigen Passagen			
Kontrollen	8	0	0
Prontalbin 5% per os	4	2	0
Debenal 5% per os	4	4	4
Tibatin 5% s.c.	4	4	2

Impfung mit Kultur aus Sulfapyridin haltigen Passagen			
Kontrollen	8	7	0
Sulfapyridin 5% per os	4	4	0
Debenal 5% per os	4	4	4
Tibatin 5% s.c.	4	4	4

Dosierung je 2 Tiere 5% per os 0,5 - 1,0 ccm pro 90 g
von Tibatin die entsprechenden Dosen s.c.

Entsprechender Versuch mit Pneumokokken Typ II

Impfung mit Kultur ohne Sulfonamidzusatz			
Kontrollen	8	0	0
Prontalbin	4	2	0
Sulfapyridin	4	2	0
Sulfathiazol	4	0	0
Debenal	4	1	0
Tibatin	4	1	0

Impfung mit Kultur aus Prontalbin haltigen Passagen			
Kontrollen	8	1	0
Prontalbin	4	4	0
Debenal	4	4	0
Tibatin	4	4	0

Impfung mit Kultur aus Sulfapyridin haltigen Passagen			
Kontrollen	8	1	0
Sulfapyridin	4	4	0
Debenal	4	3	1
Tibatin	4	4	2

Histolyticus, Gigas und Tetanuskeime zeigen, abt aber im Gegensatz zu den alten Desinfektionsmitteln in therapeutisch wirksamen Konzentrationen keine Erweißfällungswirkung auf Serum und Körpergewebe aus und wirkt in echt chemotherapeutischem Sinne — im Gegensatz zu den Desinfektionsmitteln — nicht nur bei lokaler Anwendung, selbst wenn die Keime bereits in die Gewebe des Organismus eingedrungen sind, sondern sogar bei Allgemeininfektionen bei parenteraler und oraler Darreichung. Daß es in seiner Wirkung nicht wie andere Sulfonamide von p-Aminobenzoesäure beeinträchtigt wird, ist unter Umständen ein großer Vorteil. Durch die angeführten Versuche mit Marfanil wurde der Beweis erbracht, daß nicht alle bei bak-

Streptokokken Versuch Mäuse i p infiziert mit 0,8 ccm einer 1:70 verdünnten 24 stündigen Kultur

		Anzahl der Tiere	Es leben 24 Stunden n d Infekt	Es leben 48 Stunden n d Infekt	Es leben 3 Tage n d Infekt
Kultur aus Prontalbin haltiger Serumbouillon					
Kontrollen		8	0	0	0
Prontalbin	5% per os	4	3	0	0
Debenal	5% per os	4	4	3	1
Tibatin	5% s c	4	4	4	—
Kultur aus Sulfapyridin haltiger Serumbouillon					
Kontrollen		8	0	0	0
Sulfapyridin	5% per os	4	4	4	0
Debenal	5% per os	4	4	4	3
Tibatin	5% s c	4	4	4	4
Kultur aus Sulfathiazol haltiger Serumbouillon					
Kontrollen		8	0	0	0
Sulfathiazol	5% per os	4	4	3	2
Debenal	5% per os	4	4	3	3
Tibatin	5% s c	4	4	3	3
Impfung mit Normalkultur aus Serumbouillon					
Kontrollen		8	0	0	0
Prontalbin	5% per os	4	3	1	0
Sulfapyridin	5% per os	4	4	3	0
Sulfathiazol	5% per os	4	4	1	0
Debenal	5% per os	4	4	2	0
Tibatin	5% s c	4	4	3	1

Dosierung je 2 Tiere ■ 10 0,5 und 1 ccm

Man gewinnt daher den Eindruck, daß die auf Sulfonamid haltigen Nährböden gewachsenen Keime an Virulenz verloren haben, anstatt wie oft angenommen wird eine Festigung erfahren zu haben, jedenfalls nicht durch 50 Passagen. Auch bei Pneumokokken: t durch 50 Passagen über sulfonamidhaltige Nährböden keine Festigung erzielt worden.

voller ist als in flüssigen Nährböden, konnte darauf beruhen, daß die sogenannten Inhibitoren, Peptone, Bakterienspaltprodukte usw. in den flüssigen Kulturen viel stärker zur Auswirkung kommen. Nach dem Gesagten dürfte es klar sein, daß sich der Hemmungseffekt der Sulfonamide am besten in synthetischen Nährmedien die keine p-Aminobenzoesäure oder andere Antisulfonamidfaktoren enthalten nachweisen läßt. Die besonders gute Wirkung der Sulfonamide im Blut und in den Geweben könnte aber auch noch andere Ursachen haben, die wir heute noch nicht alle kennen. Winkler und Julius fanden in Pferde Erythrozyten eine Substanz, die den Sulfonamid-effekt gegenüber Streptokokken, Staphylokokken und Kolibazillen verstärkte, im Blut von Menschen, Schafen, Kaninchen und Mäusen gelang es ihnen jedoch bisher nicht, diesen Sulfonamidaktivator nachzuweisen.

Nach den Untersuchungen von Hoare zeigte eine Konzentration von 1:50000 P.A. im Blut etwas abtötende Wirkung. Bei Konzentration 1:10000 war die Wirkung erheblich stärker nach der Rotating tube method⁴ fand er den maximalen bakteriziden Effekt von P.A. bei einer Blutkonzentration 1:16000. Das stimmt mit den Untersuchungen an behandelten Patienten überein, bei denen Blutkonzentrationen 1:16000 freies P.A. (nicht azetyliert) meist einen guten klinischen Erfolg geben. Hoare sieht deshalb im Gehalt des Serums an freiem P.A. die ausschlaggebende Ursache für den Heilerfolg. Bei nicht behandelten Patienten war diese bakterizide Wirkung des Blutes oder des Serums nicht nachweisbar. Hoare prüfte 21 verschiedene Stämme von hämolytischen Streptokokken, von denen nur 2 sich bei der angegebenen Prüfung als nicht beeinflussbar erwiesen. Eine gewisse Mitwirkung der Blutleukozyten scheint auch aus den Versuchen Hoares hervorzugehen, denn bei Verwendung von Gesamtblut war die bakterizide Wirkung des P.A. in höheren Verdünnungen als 1:16000 besser als im Serum. Es sei jedoch auch in diesem Zusammenhang noch einmal betont, daß die Höhe des Medikamentenspiegels im Blut zwar bedeutungsvoll für den zu erzielenden klinischen Erfolg ist, aber ein hoher Blutspiegel noch keineswegs in jedem Falle auch den therapeutischen Erfolg verbürgt. Bei Patienten, die mit *Prontosil rubrum* und *Prontosil solubile* behandelt wurden, wurde von Hoare beobachtet, daß das Blut dieser Patienten am 3.—4. Tag der Behandlung eine erhebliche Zahl eingesäter hämolytischer Streptokokken abtötete.

Ähnliche Ergebnisse zum Teil sogar noch raschere Abtötung höherer Kokkenmengen, wurden nach Verabreichung des P.A. erzielt. Was verständlich ist, da ja bereits durch Colebrook, Buttler und O'Meara gezeigt wurde, daß P.A. dem menschlichen Blut *in vitro* zugesetzt eine Wirkung auf hämolytische Streptokokken zeigt, wah-

Entsprechender Versuch mit Pneumokokken Typ III

	Anzahl d Tiere	Es leben 48 Std n d Infektion	Es leben 3 Tage n d Infektion
Impfung mit Kultur ohne Sulfonamidzusatz			
Kontrollen	8	0	0
Prontalbin	4	0	0
Sulfapyridin	4	2	0
Sulfathiazol	4	2	0
Debenal	4	4	1
Tibatin	4	4	2
Impfung mit Kultur aus Prontalbin haltigen Passagen			
Kontrollen	8	0	0
Prontalbin	4	2	1
Debenal	4	4	3
Tibatin	4	4	3
Impfung mit Kultur aus Sulfapyridin haltigen Passagen			
Kontrollen	8	0	0
Sulfapyridin	4	3	0
Debenal	4	3	2
Tibatin	4	3	2

teriellen Infektionen wirksamen Sulfonamide in gleicher Weise durch p Aminobenzoësäure in ihrer Wirkung beeinträchtigt werden und daß die Aufhebung der Hemmungswirkung mancher Sulfonamide durch p Aminobenzoësäure zwar ein theoretisch sehr interessantes Problem ist aber durchaus nicht von grundsätzlicher Bedeutung für die Erklärung der Wirkungsweise der Sulfonamide

Aus den beschriebenen Beobachtungen ergibt sich m. E., daß der entscheidende Einfluß der Sulfonamide in der Regel nicht eine re tlose Abtötung der Bakterien durch das Chemotherapeutikum sein kann. Vielmehr scheint mir eine *partielle Schädigung der Bakterien* und eine *Hemmung ihrer Vermehrung* ausschlaggebend und aus reichend zu sein um den normalen Abwehrmaßnahmen des Körpers insbesondere phagozytären Prozessen und auch extrazellulären Ein flüssen zum endgültigen Erfolg zu verhelfen wenn der Organismus noch reaktionsfähig ist und sich nicht schon in einem fast nahezu reaktionslosen Zustand befindet. Die Sulfonamide wirken, indem sie selbst oder im Körper aus ihnen entstandene Spaltprodukte das Wachstum der Bakterien hemmen und die Bakterien schädigen die dann den natürlichen Abwehrfunktionen völlig unterliegen. Dem Wirtsorganismus kommt dabei beim Zustandekommen der Sulfon amidwirkung eine entscheidende Mitwirkung zu.

Die Tatsache, daß die Wirkung der Sulfonamide auf Bakterien in Serum, Aszites und besonders in der Blutplatte sehr viel eindrucks

schwer vorstellbar, daß bei ausgedehnten Nekrosen und Thrombosen das chemotherapeutische Mittel immer noch in genügender Konzentration an den Herd herankommen kann. Auch für die Behandlung anderer Erkrankungen, z. B. Glomerulonephritis, müssen anatomische Besonderheiten Berücksichtigung finden. Bei der Glomerulonephritis, die in den meisten Fällen auch als typische Streptokokkeninfektion anzusprechen ist — nach Volhard und die meisten Fälle von Glomerulonephritis durch Streptokokken bedingt — erfolgt das bevorzugte Angreifen der Kokken oder ihrer Toxine wie vorher in anderen Organen geschildert, auch an den Gefäßen und zwar hauptsächlich in den Kapillaren des Glomerulus. Ist man sich aber einmal über die anatomischen Verhältnisse bei der Glomerulonephritis klar geworden, so wird man auch hier nur in den ersten Stadien eine Heilung erwarten können, denn sind erst Verwachsungen der Kapillarschlingen untereinander oder mit der Glomeruluskapsel aufgetreten, muß der Prozeß zu einem irreparablen Schaden führen, ganz gleich ob es gelingt, die Erreger noch abzutöten oder nicht.

Ist es bei einer Sepsis bereits zur Ausbildung klinisch feststellbarer Gefäßherde, z. B. einer ausgedehnten Thrombophlebitis, gekommen, ist die chemotherapeutische Beeinflussung des Krankheitsprozesses naturgemäß viel schwieriger. Treten erst einmal von der Blutbahn kaum noch zu erreichende Nekrosen auf, so wird die Aussicht auf den zu erringenden Erfolg schlecht. Das macht es auch die Behandlung der chronischen Endokarditis so schwierig, denn die Herzklappen sind praktisch gefäßlose Haute, sind hier in nekrotischen Bezirken einmal Bakterienansammlungen entstanden, so durften sie dem chemotherapeutischen Zugriff nur noch schwer zugänglich sein. Für die dargelegten Ansichten lassen sich auch experimentelle Unterlagen erbringen.

Der umstehende Versuch zeigt, wie die gleichen Kokken nur unter verschiedenen Bedingungen injiziert, chemotherapeutisch von den selben Dosen des Medikamentes ganz verschieden beeinflusst werden. Sind die Kokken in Agar eingeschlossen, so sind sie dem chemotherapeutischen Angriff viel schwerer zugänglich.

Auch bei Versuchen einer chemotherapeutischen Behandlung von Pneumonien z. B. mit Sulfapyridin, erfordert der anatomische Zustand eine besondere Berücksichtigung. In dem Frühstadium, in dem sich die Alveolen mit einem Exsudat füllen, das für die Pneumokokken einen idealen Nährboden darstellt, sind die Lungenkapillaren noch weit und prall mit Blut gefüllt, so daß ein Chemotherapeutikum in hoher Konzentration in die Herde hineingelangen kann und voll zur Wirkung kommt. In dem fortgeschrittenen Stadium hingegen, wenn die Lungenalveolen prall mit Fibrin, Leukozyten usw. angefüllt sind, sind die Kapillaren in ausgedehntem Gebiet vollkommen

und *Prontosil rubrum* und *Prontosil solubile* dies bei dieser Versuchsanordnung nicht tun. Das beruht darauf, daß nach Verabreichung von *Prontosil rubrum* und *Prontosil solubile* die wirksamen Substanzen erst im Körper gebildet werden und dadurch wohl auch ihre spezifisch höhere Wirkung bei vielen Erkrankungen zu erklären ist, z. B. bei Erysipel usw. (vgl. Colebrook, Anderson, Polony, Askeby u. a.). Diese Substanzen sammeln sich im Organismus in den entzündeten Gebieten an, ferner in den Hauptabwehrzentren des Körpers, in denen die Krankheitskeime schon normalerweise phagozytiert und vernichtet werden. An diesen Orten, z. B. den Kupfferschen Sternzellen, findet eine Umwandlung dieser Verbindungen zu wirksameren Bestandteilen statt, zum Teil wird wohl auch durch Reduktionswirkung in diesen Stellen PA abgespalten und es entsteht an diesen Orten der höchsten Abwehr eine höhere Konzentration als im übrigen Körper. Nach den Untersuchungen von Levaditi, Bequignon und Reinié wird per os verabreichtes 4 Sulfimido 2,4 diaminoazobenzol in Entzündungsgeweben elektiv gespeichert. Ob die Reduktionsprodukte nach Verabreichung von *Prontosil rubrum* und *Prontosil solubile* die in erster Linie wirksamen Substanzen sind, ist ungeklärt.

Das Zusammenspiel von Chemotherapeutikum und Organismus bedingt also bei den Sulfonamiden den Heilerfolg.

Sehr wesentlich ist der therapeutisch zu erwartende Erfolg auch von anatomischen Besonderheiten des einzelnen Falles abhängig. So beobachteten wir bei experimentellen Streptokokkenphlegmonen des Kaninchens bemerkenswertere schon 48 Stunden nach der Infektion hochgradige Gefäßveränderungen durch das Eindringen der Bakterien, ja sogar frische Endokarditisfälle. Ganz besonders auffallend war bei diesen schweren experimentellen Erkrankungen, ausgehend von Muskelphlegmonen der Extremitäten, stets die bevorzugte Beteiligung des ganzen Gefäßsystems, so der Kapillaren der Leber, in denen die Endothelien durch die Giftwirkung der Streptokokken zu ausgedehntem und raschem Zerfall kamen, ferner zeigten sich schwere Veränderungen an größeren Gefäßen oder am Endokard, das ja ebenfalls dem Gefäßendothel zugerechnet werden könnte. Die an nicht behandelten Kaninchen mit Streptokokkenphlegmonen beschriebenen anatomischen Veränderungen zeigen uns die Grenzen der Chemotherapie auf, die naturgemäß auch bei den menschlichen, durch Streptokokken bedingten Erkrankungen für die Chemotherapie vorliegen.

Auch die Streptokokkenphlegmonen des Menschen zeigen ganz ähnliche charakteristische Verlaufsformen wie wir sie bei den Muskelphlegmonen der Kaninchen sehen, nur daß bei Menschen so akut und foudroyant verlaufende Streptokokkeninfektionen seltener sind und wir mehr subakute und chronische Infektionen beobachten. Es ist

schwer vorstellbar daß bei ausgedehnten Nekrosen und Thrombosen das chemotherapeutische Mittel immer noch in genügender Konzentration an den Herd herankommen kann. Auch für die Behandlung anderer Erkrankungen, z. B. Glomerulonephritis, müssen anatomische Besonderheiten Berücksichtigung finden. Bei der Glomerulonephritis, die in den meisten Fällen auch als typische Streptokokkeninfektion anzuprehen ist — nach Volhard sind die meisten Fälle von Glomerulonephritis durch Streptokokken bedingt — erfolgt das bevorzugte Angreifen der Kokken oder ihrer Toxine wie vorher an anderen Organen geschildert auch an den Gefäßen, und zwar hauptsächlich an den Kapillaren des Glomerulus. Ist man sich aber einmal über die anatomischen Verhältnisse bei der Glomerulonephritis klar geworden, so wird man auch hier nur in den ersten Stadien eine Heilung erwarten können, denn sind erst Verwachsungen der Kapillarschlingen untereinander oder mit der Glomeruluskapsel aufgetreten, muß der Prozeß zu einem irreparablen Schaden führen ganz gleich ob es gelingt, die Erreger noch abzutöten oder nicht.

Ist es bei einer Sepsis bereits zur Ausbildung klinisch feststellbarer Gefäßherde z. B. einer ausgedehnten Thrombophlebitis gekommen, ist die chemotherapeutische Beeinflussung des Krankheitsprozesses naturgemäß viel schwieriger. Treten erst einmal von der Blutbahn kaum noch zu erreichende Nekrosen auf, so wird die Aussicht auf den zu erringenden Erfolg schlecht. Das macht es auch die Behandlung der chronischen Endokarditis so schwierig, denn die Herzklappen und praktisch gefäßlose Häute sind hier in nekrotischen Bezirken einmal Bakterienansammlungen entstanden, so dürften sie dem chemotherapeutischen Zugriff nur noch schwer zugänglich sein. Für die dargestellten Ansichten lassen sich auch experimentelle Unterlagen erbringen.

Der untenstehende Versuch zeigt, wie die gleichen Kokken nur unter verschiedenen Bedingungen injiziert chemotherapeutisch von den selben Dosen des Medikamentes ganz verschieden beeinflußt werden. Sind die Kokken in Agar eingeschlossen, so sind sie dem chemotherapeutischen Angriff viel schwerer zugänglich.

Auch bei Versuchen einer chemotherapeutischen Behandlung von Pneumonien z. B. mit Sulfapyridin erfordert der anatomische Zustand eine besondere Berücksichtigung. In dem Frühstadium, in dem sich die Alveolen mit einem Exsudat füllen, das für die Pneumokokken einen idealen Nährboden darstellt, sind die Lungenkapillaren noch weit und prall mit Blut gefüllt, so daß ein Chemotherapeutikum in hoher Konzentration in die Herde hineingelangen kann und voll zur Wirkung kommt. In dem fortgeschrittenen Stadium hingegen, wenn die Lungenalveolen prall mit Fibrin, Leukozyten usw. angefüllt sind und die Kapillaren in ausgedehntem Gebiet vollkommen

Mäuse infiziert mit Streptokokken W 1 100 in NaCl Lösung
intramuskulär 3mal behandelt nach 1, 8 und 24 Stunden

	Anzahl der Tiere	Dosierung je 2 Tiere	Es leben 48 Std nach der Infektion	Es bleiben am Leben
Kontrollen	18		5	0
P A 0.4 u 4% s c	10	4% 20 10 0.4 0.2 ccm	6	1
		0.4% 0.5 ccm		
1 m	10	4% 10 0.5 0.2 0.1 ccm	10	1
		0.4% 0.5 ccm		4
Prontosil lösliche 0.4% s c	10	Dosierung	10	6
u 4% 1 m	10	entsprechend wie bei P A	9	2
				8
I 54 0.4 u 4% s c	10	Dosierung	7	5
	10		8	5
I 175 1 u 10% s c	10	entsprechend wie	8	4
	10	bei P A	10	6

Derselbe Versuch aber die Streptokokkenkultur statt mit NaCl mit
2%igem Agar verdünnt

Kontrollen	14		2	0
P A s c	10		10	0
1 m	10		7	0
Prontosil lösliche s c	10		10	1
1 m	10		7	0
I 54 s c	10		7	1
1 m	10		11	0
I 175 s c	10		7	11
1 m	10		5	0

komprimiert, so daß es schwer sein dürfte, daß das Chemotherapeutikum nun noch in genügender Konzentration an den Herd heran kommt

Die bei der Chemotherapie der Gonorrhoe zuweilen beobachteten Versager führen Spiethoff, Schreus, Glingar und Gennerich u a ebenfalls zum Teil auf anatomische Ursachen zurück, nämlich fokale Herde, in denen die Gonokokken von dem verabfolgten Chemotherapeutikum nicht erreicht werden

Nicht nur die aufgezeigten Fälle von ganz frischer Endokarditis die experimentell in 48 Stunden zur Entwicklung kommen kann sondern auch die schnelle Vermehrung mancher Keime in den Körpergeweben fordern bei schweren Erkrankungen den raschen Entschluß

zu einer intensiven Behandlung mit Prontosil oder seinen Derivaten auch beim Menschen. Niemals soll man kleine verzettelte Dosen geben. Damit ist keine endgültige Hemmung des Keimwachstums sowie erst recht nicht eine Vernichtung der Bakterien zu erzielen.

Die wichtigsten Voraussetzungen für das Zustandekommen eines guten Sulfonamideffektes im infizierten Organismus sind die folgenden:

- I Es muß rasch genug eine genügende Sulfonamidkonzentration im Organismus und besonders in den Infektionsherden erzielt werden. Aus diesem Grunde hohe Anfangsdosen! Wiederholung der Gaben im Abstand von 4—6 Stunden, damit der erzielte Effekt nicht verpufft. Bei schweren Fällen sollen die wiederholten Gaben auch nachts nicht ausgesetzt werden. Dauer der Verabreichung wenigstens 3—4 Tage lang. Wenn in 3—4 Tagen gar kein Erfolg eintritt, ist eine weitere Behandlung so gut wie aussichtslos. Wahrscheinlich handelt es sich dann um Keime, die für die verwendeten Sulfonamide nicht genügend angreifbar sind oder der Körper befindet sich in einer reaktionslosen Phase.
- II Der erreichbare Effekt ist aber keinesfalls allein von der Höhe der im Blut und den Geweben erreichten Sulfonamidkonzentration abhängig, sondern entscheidend von der Mitreaktion des Organismus, weshalb alle bewährten ärztlichen Maßnahmen, die diese unterstützen, nach wie vor zu fördern sind, um den Erfolg mit den kleinsten noch optimal wirksamen Dosen zu erreichen.
- III Liegen lokal zugängliche infizierte Wunden oder Infektionsherde vor, so bietet die lokale Anwendung geeigneter Sulfonamide den großen Vorteil, so hohe Heilmittelkonzentrationen in dem infektionsgefährdeten Gebiet zu erzielen, wie sie durch parenterale oder orale Gaben nie zu erzielen wären. Selbst bei Gasodermgefährdeten Wunden wurden die Heilaussichten grundsätzlich andere, seitdem wir im Marfanil und seinen Derivaten Substanzen kennengelernt haben, die gegenüber Gasodermkeimen eine besonders hohe spezifische Wirkung erkennen lassen. Durchschlagende Erfolge aber sind aus den dargelegten Gründen nur bei Früh Anwendung zu erwarten, da schon nach wenigen Stunden die Vermehrung gerade dieser Keime und die Toxinproduktion so groß ist, daß keinerlei Aussicht auf Erfolg mehr besteht, ganz gleich welches therapeutische Verfahren man anwenden würde. Ist das infizierte Wundgebiet z. B. bei kleinem Ein- und Ausstrich aber in der Tiefe vorliegenden Trimmerhöhlen ohne Operation nicht zugänglich, so sind bis zum Zeitpunkt der Operation auch genügend große orale oder parenterale Gaben geeigneter Sulfonamide zu verabreichen, um eine Überschwemmung des Körpers mit den sich rasch vermehrenden Gasodermkeimen und ihren Toxinen zu verhindern. Bei der operativen Wundversorgung hat dann nach Freilegung der infizierten Wundflächen re p

infizierten Wundhöhlen eine erneute Einpuderung des infektionsgefährdeten Gebietes zu erfolgen. Dieses Vorgehen gilt nicht nur für Extremitätenverletzungen, sondern entsprechend den bisher in der Praxis gesammelten Erfahrungen auch für Appendixperforationen, Peritonitis, Bauch-, Brust- und Schädelverletzungen (Müller und Thompson, Reinhardt, Krueger u. a.). Bei schweren Gasödeminfektionen, Pneumonien usw. wird die Chemotherapie zweckmäßig mit der Serumtherapie kombiniert.

Daß die Sulfonamidbehandlung auch in der Behandlung der echten Sepsis bisweilen noch etwas zu leisten vermag, wird heute von keinem wirklichen Kenner der Therapie bezweifelt. Je früher und energischer die Behandlung einsetzen kann, desto vorteilhafter ist es für den Patienten. Herrell und Brown (Mayo Klinik, Rochester) unterzogen 155 in ihrer Klinik behandelte Septikamiefälle einer kritischen Betrachtung. Zur Beurteilung wurden nur solche Patienten herangezogen, bei denen das klinische Bild dem der Sepsis entsprach und bei denen außerdem positiver Bakterienbefund im Blut vorlag. Patienten mit subakuter, bakteriell bedingter Endokarditis sind als Sondergruppe hierbei nicht einbezogen. Von 155 Patienten mit Septikämie, verursacht durch hämolytische Streptokokken, *Streptococcus viridans*, Staphylokokken, Pneumokokken und Kolibazillen, wurden 103 einer Sulfonamidbehandlung unterzogen. 103 S. A. behandelte Patienten stehen im Vergleich zu 52 chemotherapeutisch nicht behandelten, die zur gleichen Zeit in der Klinik waren und außerdem zu 119 gleichartigen, nicht S. A. behandelten Patienten der Jahre 1934–1936, als in Amerika noch keine Sulfonamide zur Therapie zur Verfügung standen. Die Heilungsziffer bei den S. A. behandelten Septikamiepatienten ist doppelt so hoch wie bei Patienten, die allein den früher üblichen Behandlungsmethoden unterworfen wurden. Da die meisten Septikämien durch hämolytische Streptokokken und *Staphylococcus aureus* verursacht werden und diese Keime glücklicherweise für Sulfonamide empfindlich sind, haben Patienten mit diesen Infektionen die besten Aussichten für eine Heilung.

Der Angriffspunkt der chemotherapeutischen Substanzen muß ein anderer sein als der der spezifischen Seren, obwohl manche Analogien bestehen. Am deutlichsten wird der Unterschied in den Blutkulturen versucht. Klar, kein Serum, zu Plattenkulturen zugesetzt, ist imstande, das Bakterienwachstum direkt zu hemmen oder zu verhindern, wie das die Sulfonamide bei Streptokokken, Pneumokokken, Gonokokken, Meningokokken und sogar Anaerobiern sehr eindrucksvoll tun.

Da die Angriffspunkte der chemotherapeutischen Substanzen und der Seren nicht identisch sind, ist sehr wohl vorstellbar, daß Serum und Chemotherapeutikum sich ergänzen können, wie dies auch experimentell und klinisch nachgewiesen werden konnte.

Immer wieder hört man den Einwand, daß die im Experiment bei

künstlichen Infektionen erzielten Ergebnis mit den bei menschlichen Infektionen zu erzielenden nicht in Parallele gesetzt werden könnten. Dieser Einwand hat fraglos eine Berechtigung, wenn auch eine nur beschränkte. Die Abweichungen ergeben sich auch hier in der Hauptsache aus verschiedenen Resorptionsbedingungen und verschiedener Verträglichkeit usw. Wenn die Sulfonamide nicht in genügender Konzentration an den Infektionsherd herangelangen können, können sie ihre Wirkung nicht voll entfalten, aber wie die Versuche zeigen, sind kleine Konzentrationen einer hochwirksamen Substanz oft wesentlich besser als hohe Konzentrationen weniger wirksamer Substanzen. Der durch die Resorption beim einzelnen Patienten erreichte Blutspiegel ist keineswegs allein ausschlaggebend für den erwarteten Heileffekt. Selbst höchste Sulfonamidkonzentrationen führen nicht immer zum Erfolg, wenn die natürliche Mitreaktion des Organismus fehlt. Janbon, Chaptal, Lazergues u. a. haben auf die enormen Anreicherungen von Sulfonamiden aufmerksam gemacht, zu denen es in den Geweben des Menschen kommen kann, wenn die Ausscheidung gestört ist oder es zu einer Austrocknung der Gewebe infolge Erbrechens usw. kommt. Aber selbst unter normalen Bedingungen zeigt sich, daß gewisse Sulfonamide in einzelnen Geweben besonders stark gespeichert werden können. Je früher und energischer die Sulfonamidtherapie einsetzt, desto größer sind die Erfolgsaussichten, um so kleinere Gesamtdosen sind nötig, um zu einem günstigen Enderfolg zu kommen. Trotz hohen Blutspiegels muß die Sulfonamidtherapie versagen, wenn die Sulfonamide wegen Abkapselung des Infektionsherdes nicht mehr genügend zur Geltung kommen können. Wenn wir die Behandlung frühzeitig und energisch einleiten, ganz gleich, ob per os, parenteral oder lokal, wird das Wachstum der Keime schon im Beginn der Infektion verhindert. Je mehr Keime aber schon zu Beginn der Behandlung vorhanden sind, oder noch zur Entwicklung kommen, um so stärker muß die zelluläre Mitreaktion des Organismus sein. Nach der Einwirkung eines wirksamen Sulfonamids werden die Bakterien von den Leukozyten angegriffen, als ob sie harmlose Saprophyten wären. Ein bei Streptokokken und Gasödembazillen ganz ähnlicher Vorgang. Je früher die Sulfonamidbehandlung mit hohen Dosen einsetzt, um so geringer ist die notwendige Mitreaktion des Körpers, umgekehrt sind bei stärkerer Mitreaktion des Organismus schon bei kleinen Gaben und niedrigem Blutspiegel gute therapeutische Erfolge zu erwarten. Deshalb ist ein hoher Blutspiegel bei schweren Allgemeininfektionen wesentliche Voraussetzung für den Erfolg, aber noch keine Garantie.

Es ist vielfach diskutiert worden, ob die Sulfonamide oder ihre im Körper entstehenden Spaltprodukte außer dem direktem Angreifen nicht auch noch eine indirekte Wirkung ausüben, indem sie den Organismus zu erhöhter Abwehr anregen. Dieser Faktor kann beispiels-

weise bei den Sulfonamiden zutreffen die im RES gespeichert werden. An diesem Ort werden bei einer Allgemeininfektion die Keime die sich in der Blutbahn befanden besonders hochgradig phagozytiert. Sie kommen also hier mit den Heilmitteln in intensivste Berührung was wahrscheinlich einen großen therapeutischen Vorteil für diejenigen Substanzen bedeutet die infolge ihrer physikalisch-chemischen Eigenschaften hier gespeichert werden. Ob diese Substanzen aber darüber hinaus noch durch ihre Speicherung eine erhöhte Reizwirkung entfalten scheint sehr fraglich. Bei den von uns durchgeführten experimentellen Infektionen haben wir keinen Anhalt da für gewinnen können denn durch Zufuhr von das RES stark reizen den Mitteln, z. B. durch Injektionen von Milch Casein und zahlreichen anderen unspezifisch wirksamen Reizmitteln, haben wir in unseren Versuchen niemals eine Wirkung erzielen können, auch bei gleichzeitiger Verabreichung mit den Sulfonamiden keinen Effekt beobachtet der eindeutig für eine Wirkungsverbesserung gesprochen hätte. Bei so schweren Infektionen wie wir sie im Experiment durchführen dürfen wir das wohl auch kaum erwarten da hier bereits infolge der Schwere der Infektion das RES und alle natürlichen Abwehrkräfte schon maximal mobilisiert sind. Bei den leichteren Infektionen des Menschen sind Beobachtungen gemacht worden die einen solchen zusätzlichen Effekt durch unspezifisch wirksame Substanzen durchaus als möglich erscheinen lassen so hat z. B. Neumann eine Steigerung des Sulfonamid-effektes durch zusätzliche Detoxingaben beschrieben. Durch die Sulfonamidtherapie helfen wir dem Körper, die Infektion mit seinen natürlichen Abwehrkräften zu überwinden. Aus diesem Grund ist es wichtig daß wir auf keine Maßnahme verzichten, die sich sonst zur Bekämpfung der vorliegenden Infektion als zweckmäßig erwiesen hat. Da manche Autoren glauben daß aus der direkten Einwirkung der Sulfonamide auf die Bakterien und die geschilderte dadurch bedingte Mitreaktion der Leukozyten, Histocyten, Phagozyten und humoralen Abwehrprozesse über noch nicht alle bei der Sulfonamidtherapie vom Arzt beobachteten Erscheinungen erklärt werden können haben Marx Brandis u. a. diskutiert ob nicht ein wesentlicher Anteil der Sulfonamidwirkung auf einer Einwirkung auf die zentrale Regulation der Infektionsabwehr des Organismus beruht worüber wir aber noch sehr wenig Gesichertes wissen.

Literatur

- Amersbach Arch f. Ohren Nasen Kehlkopfheilkunde 1942 151
 Anderson Lancet 1939 Nr 6048 257
 Arloing Thévenot Viallier Compt. rend Soc Biol 126 601 (1940)
 Ashby Ugeskr Laeg (dän) 1939 Nr 16
 Auhagen Hoppe Seylers Zehr f. phys. Chemie Bd 277 197 (1943)
 Barlow und Climenko J. amer. med. Assoc 116 23 (1941)
 Baumgärtel Dtsch. med. Wochschr 1943 748

- Bergonzini: Boll. Soc. ital. Biol. sper. Bd. 16, 325 und 459 (1941)
 Bläich: Arch. f. Dermat. 180, 103-109 (1940)
 Böckmann: Dissert. Göttingen 1940
 Brandis: Klin. Wschr. 1942, 1037
 Bratton, White und Marshall: Proc. Soc. exper. Biol. u. Med. 42, 847 (1939)
 Brucellato: Giorn. Bacter. 26, 210 (1941)
 Burgers: Zbl. Bakt., Orig. 144, 223 (1939)
 Carpenter, Charles Allison: Proc. Soc. exper. Biol. u. Med. 48, 476 (1941) (1941)
 Carpenter, Hawley und Barbour: J. Bacter. 36, 940 (1938)
 Proc. Soc. exper. Biol. u. Med. 41, 250 u. 304 (1939)
 Casten, Fried. Hallmann: Ann. Surg. Gyn. Obst. 76, 726 (1943)
 Chandler und Janeway: Proc. Soc. exper. Biol. u. Med. 40, 179 (1939)
 Chang: Amer. Journ. trop. med. 22, 471 (1942)
 Glumenko: Proc. Soc. exper. Biol. u. Med. 43, 624 (1940)
 Coccini: Brit. med. J. 1938, 845/901
 Colebrook: Lancet 1938 II, 145; Lancet 1939 II, 158
 - Buttle und O'Meara: Lancet 1936 Nr. 5910, 1339, 1923
 - Kenny: Lancet 1936 Nr. 5851, 1279 u. Nr. 5910, 1319
 Cutting, Gebhard: Science 94, 568 (1941)
 Doozy: Münch. med. Wschr. 1941, 277
 Doozy und Horváth: Dermatology Separatum 79, Nr. 5 (1939) Dermat. Wschr. 1939 Nr. 37, 1128
 Domagk: Dermat. Wschr. 1937 Nr. 27, 77 (1939); Z. klin. Med. 132, 745 (1937); 136, 167 (1939); Dtsch. med. Wschr. 1943, 8, 379
 Domagk, Hoppe Seylers: Z. chr. f. phys. Chemie Bd. 274, 55 (1942)
 Dorfman, Rice, Koser und Saunders: Proc. Soc. exper. Biol. u. Med. 45, 750 (1940)
 Dosch: Ref. im Zbl. Path. 77, 334 (1941); W. klin. W. 1941, 8, 926
 Erdbrügger: Dissertation Göttingen 1943
 Feinstein, Williams und Florestano: Proc. Soc. exper. Biol. u. Med. 49, 127-140 (1941)
 Feldt: Klin. Wschr. 1941, 940
 Felke: Klin. Wschr. 1938, 1, 13; Nr. 16, 568 (1939); Arch. f. Dermat. 178, H. 1, 40 u. H. 2, 152 (1938)
 Fleming: Lancet 1938 II, 74
 - Journ. Path. u. Bact. Bd. 50, 69 (1940)
 - Biochem. Journ. Bd. 36, 1 (1942)
 Flynn, Kohl: Proc. Soc. exper. Biol. u. Med. Bd. 47, 466 (1941)
 Fodor, Neumann: Helvet. med. Acta Bd. 8, 103 (1941)
 Frei: Schweiz. med. Wschr. 1942, 763
 Fuller u. Maxted: Brit. J. exper. Path. 20, 177 (1939)
 Gärtner: Zbl. f. Bakt. Par. Inf. 50, 97 (1943)
 Gay und Clark: J. of exp. Med. 66, 535 (1937)
 Gay, Clark, Street, Miles: J. of exper. Med. 69, 607 (1939)
 Gennerich: Dermat. Wschr. 1946, 541 (1938)
 Gley, Girard: Compt. rend. des Séances 1937, 1027
 La Presse méd. 1936, 1775
 La Presse méd. 1937, 1, 91
 Glingar: Med. Klin. (Wien, An. gabe) 1938, 241
 Glynn: Journ. Path. u. Bact. 53, 183 (1941)
 Gordonoff und Mändel: Schweiz. med. Wschr. 1941, 769
 Cross, Cooper und Lewis: Proc. Soc. exper. Biol. u. Med. 38, 275 (1938)
 Creb: Brit. J. exper. Path. 1940, Nr. 21, 38
 Grumbach, Hegglin: Schweiz. med. Wschr. 1947, 1369

- Gunther Zbl Bakt Orig 143 399 (1939)
 Hammerschmidt Zbl Bakter Orig 144 443 (1939)
 Herrell und Brown Ref Dtsch med Wschr 1941 611
 Hess Dissertation Dusseldorf 1942
 Heubner Dtsch med Wschr 1943 385
 Hirsch Science 1942, Nr 2484 139
 Hoare Lancet 1938 Nr 5977 635
 Huntington Proc Soc exper Biol a Med 38 328 (1938)
 Hurteau Canad med Assoc 1941 327 J A M A 117 226 (1941)
 Illyés Biochem Zschr Bd 311 S 19 u 24 (1942)
 McIlwain Biochem Journ Bd 36 6 (1942)
 Ivanovics Zschr f Immunforschung 101 58 (1942) 103 469 1943
 Ivanovics Schweiz Zeitschr für Pathol u Bakt Vol VI S 298 (1942)
 Iwanowa Russ Ref im Chem Zbl 1941 1203
 Jacoby Medawar Willmer Brit med Journ 1941 2 S 149
 Janbon Chaptal Lazergues Presse méd 1942 507
 Jeanneney Castenet und Cator C r Soc Biol Paris 128 665 (1938)
 130 1024 (1939)
 Jensen Schmith Brandt Klin Wschr 1942 1042
 Johnson Science Bd 95 104 (1942)
 Julius Winkler Antonie van Leeuwenhoek 7 153 und 161 (1941)
 Kämmerer Verh dtsch Kongr inn Med 1914 S 704
 Kauffmann und Schmith Acta Path scand 20 1 (1943)
 Keltch Baker Krahl Clowes J Proc Soc exp Biol N Y 47
 583 (1941)
 Kimmig Klin Wschr 1941 235
 King Henschel und Green J amer med Assoc 113 704 (1939) Proc
 Soc exper Biol a Med 38 810 (1938) 39 208 (1939)
 Kollath Raabe Klin Wschr 1942 840
 — — Klin Wschr 1943 401 und 434
 Krueger Dtsch med Wschr 1943 S 417
 Kuhn Schwarz Ber der Dtsch Chem Ges Bd 74 1617 (1941)
 Kuhn Die Chemie Bd 5, 1 (1942)
 Lajos Biochem Zschr 311 19 u 92 (1942)
 Landy Larikum Oswald Streightoff Science Bd 97 265 (1943)
 Landy und Wyeno Proc Soc exper Biol a Med 46 59 (1941)
 Levaditi Perault Presse méd 1941 1336
 — — Compt rend Soc Biol Bd 125 1043 (1941)
 — — Presse méd 1942 479
 Levaditi Bull Acad Méd Paris 119 A 553 (1938) C r Soc Biol Paris
 126 1092 (1937) 127 22 (1938) C r des Séances de l'Acad 205 1108
 (1937) Le Mode d'action des Dérivés Benzéniques Sulfurés dans les In-
 fections Expérimentales Monographie de l'Institut Alfred Fournier Paris
 1937 Schweiz Z f allg Path u Bakt 1938 363
 — Bequignon und Reimé C r Soc Biol Paris 128 352 (1938)
 — Vaisman und Krassnoff Bull Acad Méd Paris 121 730 (1939)
 Link Klin Wschr 1943 364
 Locke Main und Mellon Proc Soc exper Biol a Med 39 272 (1938)
 40 640 (1939) Science (N Y) 88 670 (1938) 90 231 (1939) J of Immun
 36 183 (1939) Science (N Y) 1941 Bd 93 66 Nr 2403 66
 — und Mellon Science (N Y) 1939 Nr 90 231
 Lockwood J of Immun 35 155 (1938)
 — Coburn und Stokinger J amer med Assoc 111 2759 (1938)
 Löhe und Brett Dermat Wschr 47 982 (1942)

- Long und Bliss Clin Use of Sulfanilamide New York 1939, J amer med Assoc 109 3² (1937) 109 10²⁴ (1937) South med J 30 479 (1937) 31 308 (1938)
- Lwoff Nitti Trefouël und Hamon Ann Inst Pasteur 1941 9-30
- Main Lawrence Shinn und Mellon Proc Soc exper Biol a Med 4² 11 (1939)
- Main Shinn Mellon Proc Soc exper Biol a Med 39 272 (1938)
- Major Zbl f Chir 1942 69 5 1600
- Mann und Keilin Nature (Lond.) 146, 164 (1940)
- Marr Klin Wschr 1941 30
- Mayer Bull Acad. Méd Paris 117 727 (1937) Refer Pre e med 1937 1009 Bull. Acad. Méd Paris 123 348 (1940)
- Mayer u Oechalin C r Acad Sc Paris 205 181 (1937)
- McCarthy Proc Soc exper Biol a Med 46, 133 (1941)
- MacLeod Proc Soc exper Biol a Med 41 215 (1939)
- Marshall Physiologie Rev 19 40 (1939)
- Martin Fisher Journ of Biol Chem. Bd 144 989 (1941)
- Martin Fisher Thompson Arch Intern Med Bd 66 662 (1941)
- McLyn McCarty Proc Soc exper Biol a Med 46 133 (1941)
- McIntosh und Whitby Lancet 1939 I 431
- Mellon Locke und Shinn Amer J med Sci 199 749 (1940)
- Meyer Quartal Bull Sea View Hosp 3 380 (1938)
- Miescher Schweiz med Wschr 1941 170
- Miles Lancet 1941 Nr 6166 507
- Min Sen Li Klin Wschr 1941 216
- Müller Thompson Journ Amer Med Assoc Pd 118 189 (1942)
- Neter Journ Inf Dis 66 278 (1941)
- Neter Journ Bact. 40 383 (1941)
- Nenfeld und Bär Z. Hyg 123 116 (1940)
- Neter J Bacter 40 383-394 Sept 1940
- Nittrund Bovet C r Soc Biol Paris 119 1777 (1939)
- Nitti und Palazzoli C r des Séances de l'Acad des Sci 1940 Nr 23 913
- Osgood und Brownlee J amer med. Assoc 110 349 u 1770 (1938)
- und Powell Proc Soc exper Biol a Med 39 77 (1938)
- Polony Dermat. Wschr 1939 Nr 7 188
- Pammelkamp Jewell Proc Soc exper Biol a Med 45 169 (1940)
- Reinhardt Bruns Beitr zur klin. Chir Bd. 174 120 (1942)
- Pitt Bloch Hamon Compt rend Soc Biol 130 976 (1939) Ann In t. Pasteur 66 903 (1940)
- Rodaniche Kirsner Journ Parasit 28 441 (1942)
- Rosenthal Publ Health Rep 54 Nr 42 1880 (1939)
- Poux und Chevè Compt rend Soc Biol 135 989 (1941) 136 272 (1942)
- Rubbo Gillespie Nature Bd 146 838 (1940)
- Saeker Klin Wschr 1941 1191
- Schreiber Z. Kinderheilk 1941 648 Bd 6²
- Schreus Rhein Arztebl 1937 H 24 294 Med Welt 1938 Nr 1 11
- Selbie Brit J exper Path. 31 74 90 (1940)
- Shaffer Science (N Y) 89 Nr 30 547 (1939)
- Shinn Main und Mellon Proc Soc exper Biol a Med 40 640 (1939) 44 596 (1940)
- Spiehoff Dtsch med Wschr 1938 1097 Dermat. Wschr 1939 Nr 33 980
- Spink Jermata Proc Soc exper Biol a Med 47 390 1941
- Stamp Lancet 1939 Nr 6044 10
- Stacey und Schlüchterer Nature (Lond.) 143 794 (1939)
- Stickl Cartner Zschr f Hyg u Inf Krankheiten 193 591 (1942)

Mäuseversuche Bestimmung von PA in Leber Lunge Niere Milz Herz, Gehirn Blut und Muskel

Die Mäuse bekamen intravenös auf 1g 0.375mg Prontalbin Jedes Tier wird einmal behandelt und dann nach $\frac{1}{4}$ bzw nach $\frac{1}{2}$ 1 2 3 4 5 und 6 Stunden untersucht Für jede Zeit wurden die Werte von drei Tieren bestimmt Die Ergebnisse sind die Mittelwerte aus den Versuchen Die eingeklammerten Werte zeigen den Gehalt an freiem Prontalbin die anderen das Gesamtprontalbin an¹⁾

Organ	$\frac{1}{4}$ Std in mg%	$\frac{1}{2}$ Std in mg%	1 Std in mg%	2 Std in mg%	3 Std in mg%	4 Std in mg%	5 Std in mg%	6 Std in mg%
Leber	35.4 (31.4)	33 (28.5)	27.1 (24.5)	20.4 (14)	14.1 (9.9)	13.3 (10.6)	7.4 (6.1)	3.4 (2.3)
Lunge	30.7 (29.8)	30.7	26.9 (26.1)	20.5	12.3 (11.4)	14.8 (11.5)	6.6 (5.8)	3.9 (1.9)
Niere	38.4 (35.8)		29.1 (27)		16.8 (14.7)	24.2 (17.1)	11.3 (9)	5.1 (3)
Milz	22.5 (30.9)	29.1	25.1	18.4	13.3 (10.5)	13.9 (10.7)	7.1 (5.4)	0 (1.9)
Herz	31.5		27.3 (26.3)		11.7 (10.5)	13.8 (12.3)	6.6 (5.8)	3 (2.1)
Gehirn	11.8 (11.4)	16.4	21	19.8 (19)	11.1 (10.4)	14.1 (12.1)	6.6 (5.7)	2.6 (2.4)
Blut	32		32.2 (28.2)	26 (24)	13 (10.5)	19 (14.8)	6.5	5.6 (4)
Muskel	—	—	38 (29.2)	29.1 (26.2)	15.3 (14.3)	14.6	7.2 (5.7)	3.0 (2.7)

nahme von Knochen und Fett Die Verteilung des PA im Organismus ähnelt nach Marshall der Verteilung von Harnstoff resp. Athylalkohol Es kann sogar ähnlich wie Harnstoff zur Bestimmung des Wassergehaltes im Organismus benutzt werden (Painter)

Über die Verteilung des PA in verschiedenen Organen von Versuchstieren konnten wir die nachstehenden Befunde erheben

Die höchsten PA Werte werden in den Geweben bei lokaler Anwendung erreicht Es sind Werte bis zu 200, ja 800 mg% beobachtet worden Legroux fand nach Einverleibung von 8 g PA in eine Operationswunde eines Menschen 3 Stunden nach der Verabreichung noch eine Konzentration von 250 mg% die Blutwerte hielten sich niedrig, nach 60 Stunden war die Resorption beendet und kein PA im Blut mehr nachweisbar Das erklärt die überlegene Wirkung der

¹⁾ Bei innerhalb der Fehlergrenzen liegenden Abweichungen zwischen Gesamtprontalbin und freiem Prontalbin wurde der höchste Bestimmungswert gewählt

Die Mäuse bekamen per os auf 1 g 0,305 mg Prontalbin. Jedes Tier wurde einmal behandelt und dann nach $\frac{1}{4}$ bzw. nach $\frac{1}{2}$ 1 2 3 4 5 oder 6 Stunden getötet. Für jede Zeit wurden die Werte von drei Tieren bestimmt. Die Ergebnisse sind die Mittelwerte aus den Versuchen. Die eingeklammerten Werte zeigen den Gehalt an freiem Prontalbin, die anderen das Gesamtprontalbin an.

Organ	$\frac{1}{4}$ Std in mg%	$\frac{1}{2}$ Std in mg%	1 Std in mg %	2 Std in mg%	3 Std in mg%	4 Std in mg%	5 Std in m _h %	6 Std in m _h %
Leber	27,5 (9,7)	98,8 (96,7)	26,9 (23,6)	17,4 (16,3)	10,4 (14,1)	9,8 (7,7)	7,1 (5,8)	3,9 (3,3)
Lunge	24,9 (33,3)	27,7	27,9	18,6 (18,3)	15,9 (15)	8,7 (8,3)	6,1 (4,8)	3,4
Niere	32,8 (30,9)			23,1 (0,7)	21,6 (18,3)	1,0 (10,7)	7 (6,1)	
Milz	27,1 (23,3)	26,6	25,9 (9,38)	18,1 (17,3)	17,1 (16,8)	9,4 (7,6)	4,8 (4,4)	3,3 (8,9)
Herz	26,1 (2,)			18,1 (17,6)	16,9 (14,3)	9 (8,4)	4,7 (4,1)	1
Gehirn	7,9	10,7	16,8	14,3	14,8 (14,4)	9,9 (8,9)	5,2	
Blut	24	27,3 (9,6)	23		18,7	15,3 (15)		10,3 (9,5)
Muskel		25,8 (9,1)		27,4		20,8 (20)	18,7 (16,9)	10,6 (8,4)

lokalen Sulfonamid-anwendung bei äußerlich zugänglichen noch lokalisierten und nicht generalisierten infektiösen Prozessen, denn bei allgemeiner Behandlung per os können auch im Infektionsherd nur die im Blut erzielbaren Werte von etwa 10—15 mg% selbst nach hohen Dosen beim Menschen erreicht werden. Daß die Sulfonamide von der Wundoberfläche resorbiert werden, ergibt sich daraus, daß sie bei lokaler Behandlung im Blut und Urin nachgewiesen werden konnten. Die hierbei beobachteten Blutwerte sind allerdings gering, kaum je über 1—2 mg%, was wohl auch erklärt, daß selbst abnorm hohe Dosen bei äußeren Wunden lokal angewendet bisher noch niemals zu irgendwelchen unerwünschten allgemeinen Nebenwirkungen Anlaß gegeben haben. Nach intraperitonealer Einverleibung scheint die Resorption wesentlich schneller zu erfolgen (Muller und Thompson). Dees sah nach i.p. Darreichung von 20 g PA eine Blutkonzentration bis zu 19,5 mg%.

Bei lokaler Einbringung von verschiedenen Sulfonamiden in Haut und Muskelwunden von Kaninchen zeigte sich, daß nach Verabreichung von PA das Maximum der Blutkonzentration mit 1 bi

**Bestimmung von Sulfonamiden in Liquor, Blut, Leber, Gehirn
und Niere bei jeweils 2 Kaninchen**
Prontalbin.

Liquor (in mg%)		Blut (in mg%)		Leber (in mg%)		Gehirn (in mg%)		Niere (in mg%)	
frei	Ges ¹⁾	frei	gesamt	frei	gesamt	frei	gesamt	frei	gesamt

Eine Dosis zu 1 g/kg per os nach 6 Stunden getötet.

4	53	2	8	15	168	31	62	3°	269
2	26	12	45	16	66	14	28	75	11

Eine Dosis zu 1 g/kg per os nach 24 Stunden getötet.

—	—	05	1	1°	26	06	12	05	2
04	08	05	05	15	—	05	1	05	22

Erste Dosis zu 1 g/kg per os, zweite Dosis 6 Stunden nach der ersten dritte Dosis 24 Stunden nach der ersten (je 1 g/kg) nach der dritten Dosis nach 6 Stunden getötet

4	4	5	15	32	178	■	4	45	20
20	20	30	40	228	49	22,1	31	27,7	413

Zweite Dosis 6 Stunden nach der ersten dritte Dosis 24 Stunden nach der ersten vierte Dosis 30 Stunden nach der ersten fünfte Dosis 48 Stunden nach der ersten und 6 Stunden nach der letzten getötet (je 1 g/kg per os)

20	20	20	20	232	272	20	20	246	308
■	28	2	32	284	366	204	298	290	40

5 mg% in 5 Stunden erreicht war. Nach 24 Stunden waren bereits 50% der verabreichten Menge im Urin ausgeschieden und zwar 90% in acetylierter Form. Von Sulfapyridin und Sulfathiazol wurden wesentliche Mengen nicht resorbiert; die Ausscheidung von SP betrug in 24 Stunden 7%, davon 70–80% acetyliert. Die Ausscheidung des STh belief sich auf 18% in 24 Stunden, davon 75% acetyliert (Goodwin, Findlay). Jensen, Johnsrud und Nelson sahen nach lokaler Anwendung von PA bei komplizierten Frakturen des Menschen Blutwerte bis zu maximal 6–14 mg%. Nach einmaligen lokalen Dosen von 5 g PA stellten Hawking und Pierce fest, daß Blutkonzentrationen von 1,5 mg% nur selten überschritten wurden. Goodwin und Findlay sahen nur für kurze Zeit Werte über 2 mg%. Hodgson stellte nach Einbringen von PA in traumatische und chirurgische Wunden fest, daß etwa 1■ eingebrachtes PA in 100 ccm Blut zu einem Gehalt von 1 mg führte, bei gut resorbierenden Wunden kann also bei Einbringung sehr großer Mengen gelegentlich doch ein toxischer Effekt resultieren. Nach Untersuchungen von Mathews führte das Einbringen von 1,5 g PA in 4–7 qcm große Brandwunden zu einem Wert von höchstens 1 mg% PA, bei Verwendung von STh waren die Blutwerte noch niedriger (siehe auch Key und Frankl, Nelson, Morris, Werner).

¹⁾ Mit NaOH hydrolysiert.

Die Resorption der Sulfonamide aus Wunden ist sehr wesentlich von ihrer Wasser resp Serum Löslichkeit abhängig. Nach Untersuchungen von Frisk lösen sich in CO_2 freiem Wasser bei 20°C P A (Prontalbin) 415 mg%, Sulfapyridin (Eubasin) 20 mg%, Sulfathiazol 45 mg%, Sulfapyrimidin 15 mg%. Marfanil (HCl Salz) löst sich in Wasser und Serum in wesentlich höheren Konzentrationen selbst das schwer lösliche Marfanil B löst sich bei 16°C noch zu 59,4 mg% bei 37° zu 98 8% d. h. 1:1000 also in Konzentrationen die gegenüber allen Keimen die stärkste bakterio-statische Wirkung entfalten. Da aber selbst das viel besser lösliche P A durch zu starke Resorption aus Wunden kaum jemals toxische Nebenwirkungen ergeben hat, dürfte dies für Marfanil B und die anderen schwer löslichen Sulfonamide kaum je in Frage kommen. Glynn prüfte die Organisation von geronnenem Blut das mit verschiedenen S A Pulvern vermischt war. P A war in der Regel nach 24 Stunden vollkommen resorbiert. S P und S Th waren noch nach 7 Tagen in Kristallen zwischen den Fibroblasten des entstandenen Granulationsgewebes nachweisbar. S P soll bisweilen Nekrosen verursacht haben. S Th nicht (Miles).

Smith, Lillie und Stohlman haben die Auswirkungen der verschiedenartigen Ernährung bei gleichzeitiger Verabreichung von P A überprüft. Eine Kost mit niedrigem Eiweißgehalt (7%) erhöhte die Empfindlichkeit der Tiere gegenüber P A. E starben nach Verabreichung hoher P A Dosen bei dieser Kost mehr Tiere als bei einer Kost die 30% Eiweiß enthielt. Die Blutkonzentration des P A war bei den eiweißarm ernährten Tieren etwas höher. Dieser erhöhte Blutspiegel ist wahrscheinlich auch die Ursache für stärkere toxische Erscheinungen bei eiweißarm ernährten Tieren.

In den Liquor des Menschen dringt P A fast ebensogut wie ins Blut wenn auch die Werte meistens etwas unter den im Blut erreichten Konzentrationen liegen. Das Eindringen in den Liquor erfolgt auch nach oralen Gaben. Die gute Durchdringung fast aller Gewebe mit P A sowie sein rasches Eindringen in den Liquor konnte für manche Fälle von Nachteil für die orale Behandlung der Meningitis jedoch ein Vorteil sein obwohl bei entzündeten Meningen auch die höher molekularen Substanzen durchdringen. Prontosil rubrum, Prontosil solubile und die Uirone erreichen im Liquor selten Werte über 1 mg%. Mit Prontalbin und Sulfapyridin sind im Durchschnitt Werte von 3 mg% selten noch höhere Werte von 6—8 mg% erzielt worden. P A erscheint rasch und in ähnlichen Konzentrationen in Pleuraexsudaten. In dem Pleuraerguß eines Menschen wurden nach Dosen von 0,1 g/kg täglich 11 mg% P A festgestellt. Auch in Perikardexsudaten gehen die Sulfonamide über (Nathanson, Bauer). Nach den Angaben von Long und Bliss findet sich P A zu 10 bis 25% weniger in Transsudaten und Exsudaten als im Blut. P A konnte zeigen daß Prontalbin sich nach lokaler Applikation in den

Bindehautsack des Kaninchens in bemerkenswerten Konzentrationen auch auf die Gewebe und Flüssigkeiten des Auges verteilte. Nach lokaler Einbringung von P A in den Konjunktivalsack wurden im Durchschnitt gefunden

in der Cornea	185,4 mg/o
in der Konjunktiva	89,8 "
im Kammerwasser	54,8 "
in der Sklera	23,3 "
im Gewebe der Chorioiden und Retina	12,3 "
in der Linse	12,3 "
im Glaskörper	1,1 "

Nach oraler Verabreichung konnte Regoli schon nach 10 Minuten S P im Kammerwasser nachweisen, das Maximum nach 12 Stunden, wieder verschwunden war es nach weiteren 12 Stunden. Die Konzentrationsdifferenz zwischen Blut und Kammerwasser betrug 0,51 bis 0,55 mg/o. Scheie und Sonders fanden bei 15 mg/o P A im Blut 72,8—78,7/o der Blutkonzentration im ersten Kammerwasser, 80/o im zweiten Kammerwasser. Von den bekannten Sulfonamiden gehen P A und S P am besten ins Kammerwasser über, S Th und Sulfa pyrimidin wesentlich schwerer. Nach intravenöser Zufuhr konnten die Sulfonamide schon 5 Minuten später im Kammerwasser nachgewiesen werden und zwar gleich in maximaler Konzentration. Nach Untersuchungen von Groß fordern gleichzeitige Gaben von Theophyllin den Durchtritt der S A ins Kammerwasser. Miranda fand in der Cornea sogar einmal eine höhere Konzentration von P A als im Blut. In der Tränenflüssigkeit ermittelte Pinkhof Werte von 50 bis 100/o des Blutgehaltes. Turkell und Wilhelm fanden in der Tränenflüssigkeit von Patienten, die mit S Th behandelt worden waren, Werte bis zu 0,56 mg/o, bei Patienten mit Conjunctivitis bis zu 0,98 mg/o.

Eine Reizung der Cornea durch die Behandlung war nicht nachweisbar, an der Konjunktiva nur geringe Rötung und Desquamation.

Kashara und Tarumi stellten fest, daß bei normalen Kaninchen nur wenig Prontosil solubile in den Liquor überging, hingegen reichlich bei Tieren mit akut oder chronisch entzündeten Hirnhäuten. Nach noch unveröffentlichten Arbeiten von Hecht ist beim Kaninchen nach Prontosil solubile Barreichung das Kammerwasser des Auges farblos, das sogenannte zweite Kammerwasser nach der Punktion aber gefärbt.

Auch die Ultron Präparate werden, wie Hecht, Kuhnau, Von Kennel und Gertler feststellen, zum Teil unverändert, zum Teil als Azetylverbindung im Harn ausgeschieden. Nach Untersuchungen von Marshall, Cutting und Cover wird Ultron C vom Hund nur langsam resorbiert, aber im Vergleich zu P A sehr rasch ausgeschieden.

Bei den Uliron Präparaten ist die Ausscheidung beim Menschen praktisch erst 6—7 Tage nach der Verabreichung beendet, deshalb hat sich bei diesen Substanzen die kurze Stoßbehandlung von 3—4 Tagen Dauer, unterbrochen durch Behandlungspausen von einer Woche, am besten bewährt. Die Höhe der Ulironausscheidung im Harn bewegt sich um etwa 30—40% der gesamten dargeordneten Ulirondosis. Von Uliron Neo Uliron und Uliron C scheint nach den Untersuchungen von Kuhnau, Hecht u. a. das Neo Uliron am raschesten und vollkommensten ausgeschieden zu werden. Neo Uliron wird durch den Harn bei Tagesdosen von 2 g praktisch quantitativ ausgeschieden und bei Tagesdosen von 3 g zu 60—75% der insgesamt per os zugeführten Menge. Für die Mehrzahl der auf Uliron ansprechenden Gonorrhoe Fälle ist ein Ulironspiegel von 5—6 mg% ermittelt worden. Vermehrte Flüssigkeitszufuhr hat weder einen Einfluß auf die Höhe der zu erzielenden Blutkonzentration des Medikamentes noch auf die Gesamtausscheidung im Urin. Bei Nierenkranken mit herabgesetzter Ausscheidungsfähigkeit ist jedoch darauf zu achten, daß infolge Retention keine Schädigungen auftreten. Die Erreichung eines Wertes von 5—6 mg% oder gar noch eines höheren ist jedoch noch keine absolute Garantie für den Erfolg. Die Ursachen der Versäumer sind viel komplizierterer Natur, wie schon dargelegt wurde. Vom 2—8 Tag der Darreichung an stellt sich im Blut unabhängig von der dargeordneten Dosis ein relativ konstanter Blutspiegel ein. Durch eine Erhöhung der Uliron bzw. Neo Ulirondosis ist dann eine Erhöhung des Blutspiegels nicht mehr zu erzwingen. Während beim Uliron der Maximalwert im Blut gewöhnlich erst am 2 Tag der Darreichung erzielt wird, wird er nach oralen Gaben von dem besser resorbierbaren Neo Uliron gewöhnlich schon am 1 Tag erreicht und erlangt Werte bis zu 8 und 11 mg% bei Gaben von 3 g. Neo Uliron taglich Piper fand bei Patienten, die mit Uliron bzw. Uliron C behandelt worden waren, etwa 10—14% vom Uliron C im Stuhl wieder, 17—25% vom Uliron. Auch Neo Uliron wird im Gegensatz zu Uliron nur in einem geringen Prozentsatz im Stuhl ausgeschieden. Kuhnau fand es nach Tagesdosen von 2 g fast quantitativ im Harn wieder, nach Dosen von 3 g pro die fand Bruder nur 7% der oral verabreichten Dosis im Stuhl. Auch durch die Galle wird ein Teil der Sulfonamide ausgeschieden.

Enggehend haben Carryer und Joy sowie Hug die Ausscheidung des P A durch die Verdauungsdrüsen untersucht, da nach wird sowohl nach oraler als auch nach parenteraler Darreichung das P A bei Hunden außer in der Galle auch noch vom Pankreas im Magensaft sowie im Speichel ausgeschieden. In der Galle wurden nach 2 g per os Konzentrationen bis zu 8—10 mg% erreicht, schon bei einem Gehalt des Blutes von 13 mg% erschien P A in der Galle. Nach Untersuchungen von Bettmann und Spier

wird P A in der Galle sogar stark angereichert, im Pankreassaft trat es bei Blutkonzentrationen von 2,1 mg% auf, im Speichel namentlich nach Anregung der Speichelsekretion durch Pilokarpin. Lutz weist darauf hin, daß das Auffinden von Uliron im Stuhl nicht unbedingt auf eine ungenügende Resorption bezogen werden darf, da Uliron in erheblichen Mengen durch die Galle ausgeschieden wird. Wird die Galle vom Darm ferngehalten, so erscheinen nur Spuren von Uliron im Stuhl. Nach Untersuchungen von Stewart und Pratt sowie Pinto und Sommer erfolgt bei der stillenden Mutter in der Milch ein ähnlicher Anstieg von P A wie im Blut. Hepburn, Paxson und Rogers sahen bei stillenden Müttern Werte von 0,55—2,17 mg%. In der Muttermilch fanden Rieben und Druey nach Tagesgaben von 3 g Sulfathiazol durchschnittlich 2 mg%, also $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{3}$ der erzielten Blutwerte. Mit der Tagesmilchmenge erhielt der Säugling maximal 3—4 mg%, im Säuglingsharn trat es nur in Spuren auf. Die Entwicklung von 138 Säuglingen, deren Mutter wenigstens 5 Tage lang 3 g S Th täglich erhalten hatte, ließ keinerlei Schädigung erkennen. Nach Untersuchungen von Lee, Anderson und Chen durchdringt P A die Plazenta von Kaninchen. Es findet sich im fötalen wie im mütterlichen Blut etwa 5 Stunden nach der Verabreichung sowohl frei wie azetyliert, azetyliert jedoch weniger im fötalen Blut, auch in der Amnionflüssigkeit wurde es nachgewiesen. Nach Untersuchungen von Andersen und Simesen betrug bei Kaninchen, die 0,2 g S P per os erhalten hatten, die Konzentration des Gesamtsulfapyridins im Foetalblut etwa $\frac{2}{3}$ des Wertes im mütterlichen Blut. In der Plazenta fand sich dieselbe Gesamtsulfapyridinmenge wie im Foetalblut, im ganzen Foetus etwa $\frac{1}{3}$ der Konzentration im Blut. Auch beim Menschen geht P A in das fötale Blut und die Amnionflüssigkeit über (Speert u. a.). Schädigungen des Kindes wurden nicht beobachtet (Kaiser). Im Nabelstrangblut wurde Uliron in annähernd den gleichen Mengen gefunden wie im mütterlichen Blut, im Fruchtwasser meist etwa 50% niedriger. Im Prostatisekret und Sperma wurde Uliron in etwas niedrigeren Konzentrationen als im Blut festgestellt (Grutz und Kromer). Von Dollken wurde der Nachweis erbracht, daß Uliron, Neo Uliron und Uliron C auch in die Haut übergehen, nach Gaben von 1 g Uliron fand er es in der Pemphigusblasenflüssigkeit, auch in den Schweiß gehen diese Substanzen über.

Die Azetylierung des P A erfolgt offenbar hauptsächlich in der Leber. Klein und Harris konnten feststellen, daß P A zu Leberschnitten von Kaninchen oder Ratten zugesetzt, zum Teil in die azetylierte Form verwandelt wird. Die Reaktion scheint jedoch reversibel zu sein, denn Marshall Long und seine Mitarbeiter sahen, daß bei Mäusen nach Verabreichung der Azetylverbindung das P A als solches im Blut feststellbar wurde. Auch Sulfapyridin und Sulfathiazol werden im Organismus azetyliert, Sulfapyridin in geringerem

Grade Burger sowie Rudberg, und Uhlemann haben beobachtet daß nach SP Gaben die Diazoreaktion im Harn positiv ausfallen kann die Färbung ist stärker violett als bei der typischen Diazoreaktion Die Reaktion beruht auf dem Vorhandensein einer nicht acetylierten thermostabilen Verbindung im Harn, die acetylierte Form gibt die Reaktion nicht

Nach Harned und Cole soll Chinin die Gesamtausscheidung des Sulfapyridin durch die Niere erhöhen, die Blutwerte deuten darauf hin, daß es vollständiger resorbiert wird

Die Resorption der Sulfonamide aus dem Rectum zeigt andere Werte als die Resorption vom Magen und Dünndarm aus SP PA und Irgafen (Dimethylbenzoylsulfanilamid) zeigen nach Rieben beim Menschen auch vom Dickdarm aus eine gute Resorption während STh nur etwa 25% des oral erreichten Maximalwertes zeigt. Aus Zapfchen soll die Resorption bei allen Sulfonamiden eine sehr schlechte sein weshalb die Verabreichung wäßriger Sulfonamid aufschwemmungen empfohlen wurde besonders in Form von Tropfklistieren (Gsell Rieben)

Um einen Überblick zu bekommen wie sich die wichtigsten Sulfonamide in bezug auf Resorption unter gleichen Versuchsbedingungen verhalten, wenn sie per os verabfolgt werden haben wir Kaninchen im Abstand von 2 Stunden 3mal 0.5 resp 1 g der verschiedenen Substanzen verabreicht und in verschiedenen Zeitabständen nach der Verabreichung die Blutwerte bestimmt (s S 146)

Der Versuch zeigt daß trotz gleichartiger Tierhaltung immer noch recht erhebliche Unterschiede die auf individuell verschiedener Resorption beruhen zu beobachten sind Als wesentlich ergibt sich daß die Blutwerte die erreicht werden können bei PA am höchsten sind 50—60 mg%, seine Ausscheidung im Urin erfolgt am raschesten und vollkommensten Sulfapyridin und Sulfathiazol ergeben mittlere Blutwerte bis zu 10 mg% selten höhere Am relativ niedrigsten sind die Werte für Neo Uliron und Uliron C Sie steigen auch etwas langsamer an als bei Sulfapyridin und Sulfathiazol Die Ausscheidung für Sulfathiazol, Neo Uliron, Uliron C liegt niedriger als für PA Im Laufe einer Woche werden im Urin von diesen Substanzen 29—57% der verabreichten Menge ausgeschieden Am schlechtesten ist die Ausscheidung beim SP was mit der bei den angegebenen Dosen fast regelmäßig zu beobachtenden Nierenschädigung (Blut und Epithelien im Harn) zusammenhängen dürfte nach Dosen von 3mal 1 g SP an Kaninchen fanden wir es bisweilen noch 17 Tage nach der Verabreichung im Urin Nach Untersuchungen von Birkhaug an Meerschweinchen wird SP fast vollkommen vom Magen aus resorbiert und findet sich in allen Geweben und Flüssigkeiten des Körpers meist in freier Form 70% wurden innerhalb von 36 Stunden im Urin ausgeschieden Man sieht aus diesen Versuchen sehr eindrucksvoll

Pro kg Körpergewicht verabreichte Dosis	Blutwert (Gesamt)				
	6 Std	8 Std	24 Std	48 Std	96 Std
	nach der 1. Dosis				

Prontalbin

3 mal 0,5 g per os im Abstand von 2 Std	Tier a) 52,8 mg%	49	23,5	2,1	0,6
	Tier b) 33,5 mg%	29,8	9,1	1,0	0,0
3 mal 1,0 g per os im Abstand von 2 Std	Tier a) 41,0 mg%	41	30,3	1,5	—
	Tier b) 58,3 mg%	62,8	63	1,0	—

Im Urin ausgeschieden wurden innerhalb 1 Woche bis zu 66% Urin o B

Sulapyridin

3 mal 0,5 g per os im Abstand von 2 Std	Tier a) 10,8 mg%	9	7,4	0,7	0,0
	Tier b) 11,5 mg%	8,9	17	12,5	2,0
3 mal 1,0 g per os im Abstand von 2 Std	Tier a) 9,4 mg%	16,2	23,5	1,2	0,7
	Tier b) 8,7 mg%	8,1	11,1	18,4	2,8

Im Urin ausgeschieden wurden innerhalb von 1 Woche bis zu 29% Bei fast allen Tieren Epithelien und Erythrozyten im Harn

Sulfathiazol

3 mal 0,5 g per os im Abstand von 2 Std	Tier a) 10,8 mg%	8,9	2,1	0,0	—
	Tier b) 6,1 mg%	7,2	2,4	1,0	—
3 mal 1,0 g per os im Abstand von 2 Std	Tier a) 10,0 mg%	10	19,8	0,7	—
	Tier b) 33,6 mg%	15,1	4	0	—

Im Urin ausgeschieden wurden innerhalb von 1 Woche bis zu 57% Urin o B

Neo-Ultron

3 mal 0,5 g per os im Abstand von 2 Std	Tier a) 3,6 mg%	3,4	5,7	2,1	—
	Tier b) 2,8 mg%	3,0	2,1	—	—
3 mal 1,0 g per os im Abstand von 2 Std	Tier a) 3,7 mg%	4,2	6,9	3,4	2,1
	Tier b) 3,4 mg%	4,0	8,1	8,7	0,7

Im Urin ausgeschieden wurden innerhalb 1 Woche bis zu 45% Urin o B

Ultron C

3 mal 0,5 g per os im Abstand von 2 Std	Tier a) 3,0 mg%	3,3	2,3	1,2	0,0
	Tier b) 3,1 mg%	3,4	3,1	1,2	0,5
3 mal 1,0 g per os im Abstand von 2 Std	Tier a) 3,7 mg%	3,6	3,6	4,6	1,6
	Tier b) 2,9 mg%	2,3	5,0	2,6	1,1

Im Urin ausgeschieden wurden innerhalb 1 Woche bis zu 48% Urin o B

voll, daß der therapeutische Effekt nicht allein nach der Höhe des erzielten Blutspiegels beurteilt werden kann, sonst mußte P.A. allen anderen hier geprüften Substanzen weit überlegen sein, was bekanntlich nicht der Fall ist. Doch dürfte es stets von Vorteil sein, das P.A. zu verabreichen, wenn es darauf ankommt, im Blut und in den Geweben rasch therapeutisch wirksame Sulfonamidkonzentrationen zu erzielen. Daß Neo-Ultron und Ultron C bei niedrigen Blutwerten mindestens gleichwertig hohe therapeutische Effekte ergeben, spricht für die besonders hohe und spezifische Wirkung dieser Substanzen.

gegenüber vielen Krankheitserregern, beispielsweise Gonokokken

In Untersuchungen von Barlow und Climenko ließ sich an Affen zeigen, daß SP und Sulfathiazol in Form der Suspension der freien Säuren langsamer resorbiert werden als nach Eingabe der Lösungen der Na Salze. Die Blutwerte stiegen nach Verabreichung der letzteren rascher an und erreichten absolut eine größere Höhe. Die Azetylierung erfolgte beim Sulfapyridin stärker als beim Sulfathiazol. Beim Menschen ergaben sich ähnliche Beobachtungen.

Einmalige Gaben von 0,5—10 g SP pro Kilogramm Körpergewicht führten bei Mäusen zu Blutwerten von 15,4—236 mg% (Long, Feinstone, Durel, Halpern, Dubost, Ailine, Ockerblad und Carlson, Van Dyke, Greep, Rake und McKee, Simesen, Smith u. a.)

Die beim Menschen nach oralen SP Gaben beobachteten Blutwerte sind ziemlich wechselnd. Mulder und Mitarbeiter beobachteten bei täglichen Gaben von 6 g SP per os Blutwerte zwischen 2,6 und 19,8 mg%. Ähnlich waren die Werte nach intramuskulärer Zufuhr von 1 g pro Tag. Die Ausscheidung im Urin erfolgte zu 60—88% einer oral verabreichten Einzeldosis. Nach 5—7 Tagen war die Ausscheidung beendet. Auch die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Azetylierung zeigten ziemlich große individuelle Schwankungen zwischen 20 und 70%, bei chronischer Nephritis mit schlechter Harnausscheidung war freies Sulfapyridin nach 4 Behandlungstagen überhaupt nicht mehr nachweisbar. In den Liquor geht SP relativ leicht über. Der Liquor zeigte 40—75% des Blutwertes, Eiter aus der Bauchhöhle 100% freies Pleuraexsudat 70%. Nach Long und Feinstone wird das SP im Vergleich zu PA weniger schnell resorbiert, hält sich aber länger im Blut als PA.

Das azetylierte SP ist besonders schwer löslich und gelegentlich die Ursache von Konkrementbildungen im Harntraktus. Sulfathiazol ist besser wasserlöslich als SP und soll im Organismus weniger azetyliert werden, nach unseren eigenen Untersuchungen am Kaninchen wird aber auch Sulfathiazol in erheblichen Mengen azetyliert.

Das Verhalten des Sulfathiazol im Organismus wurde von Gsell, Simesen u. a. geprüft. Nach einmaligen Gaben von 1 resp. 2 g per os wurde beim Menschen der Maximalwert im Blut nach 3—4 Stunden erreicht. Er sank im Laufe von 8—12 Stunden auf die Hälfte ab. 24 Stunden nach der Darreichung waren nur noch geringe Mengen von Sulfathiazol im Blut nachweisbar. Nach Gsell erreicht der Blutspiegel 3—4 mg% nach Tagesdosen von 1—2 g, 4—7 mg% bei 3—4 g, 6—8 mg% bei 5—6 g Sulfathiazol fand sich im Blut in freier und gebundener Form. Nach den Untersuchungen von Simesen war das Verhältnis der freien zur totalen Menge durchschnittlich 4 : 5. Die Sulfathiazolkonzentrationen im Plasma und Gesamtblut verhielten sich wie 2 : 3. Die tägliche Ausscheidung im Urin betrug etwa 75%.

der Tagesdosis Insgesamt wurden 80% der eingegebenen Sulfathiazolmenge ausgeschieden, hiervon 65% nicht gekoppelt. Bei Verabreichung hoher Dosen von über 6 g mehrere Tage hindurch soll reichlich Flüssigkeit zugeführt werden, um kritische Urinkonzentrationen über 0,5–0,6% zu vermeiden, die Anlaß zu Nierensteinbildungen geben können (Lehr, Antopol und Churg).

Frisk stellte in vergleichenden Prüfungen beim Menschen die Blutwerte fest, die nach oraler Darreichung von 4 g verschiedener Sulfonamide als Einzeldosis auftraten:

PA (Prontalbin)

Rasche und vollständige Resorption
Höchste Blutkonzentration 8,4–10,6 mg% in 24 Stunden
Rasche und vollständige Ausscheidung im Harn
Acetyliert im Blut 10–20% im Harn 50%

SP (Sulfapyridin, Dagenan, Eubasin)

Resorption langsam und unvollständig
Höchste Blutkonzentration 3,9–5,3 mg% nach 4–6 Stunden
Ausscheidung im Harn langsam nach 24 Stunden 40–49% nach 72–96 Stunden 57–78%
Acetyliert im Blut 20–30% im Harn 60%

STh (Sulfathiazol, Cibazol, Eleudron)

Resorption rasch und vollständig
Höchste Blutkonzentration 5,7–7,5 mg% in 2–4 Stunden
Ausscheidung im Urin 61–85% in 24 Stunden 77–93% in 72 Std
Acetyliert im Blut 10–20% im Harn 20–30%

Sulfapyrimidin (Debenal, Pyrimal)

Resorption langsam
Höchste Blutkonzentration 6,3–11,1 mg% nach 4–6 Stunden
Ausscheidung im Harn langsam 30–61% in 24 Stunden 55–83% in 72–96 Stunden
Acetyliert im Blut 5–10% im Harn 20–40%

Janbon, Chaptal und Lazergues beobachteten in einigen Fällen beim Menschen abnorm hohe Sulfonamid-speicherungen in den Geweben. So sahen sie bei einem Kind von 7 Jahren mit Cerebrospinalmeningitis, welches mit großen Dosen SP behandelt wurde und unerwartet am 3. Tage starb, nach dem sich die Meningitis zu bessern schien, in den inneren Organen enorme Mengen von SP (mg in 1000 ccm resp. 1000 g frischen Gewebes):

Leber	950 mg
Niere	950 mg
Gehirn	800 mg

in den Lungen fanden sich indessen nur Spuren im

Blut	100 mg
Liquor	90 mg

Da möglicherweise die Sulfonamidtherapie für den Tod verantwortlich sein konnte, haben die genannten Autoren die in Betracht kommenden ursächlichen Faktoren diskutiert, die vielleicht zu großen Dosen (0,23 g pro kg und Tag) ungenügende Harnausscheidung, Austrocknung infolge des Erbrechens, Anreicherung des Sulfonamids im Gewebe. Was auch immer der Mechanismus der Retention sein mag, es bleibt immer die Tatsache eines enormen Mißverhältnisses zwischen dem Sulfonamidspiegel der Flüssigkeiten (welcher sich gut innerhalb der gewöhnlich beobachteten Werte hält) und dem Sulfonamidgehalt der Leber, der Niere und des Gehirns. Auch in anderen Fällen beobachteten sie

eine bedeutende Fixation im Gewebe so z. B. bei einer Pneumokokken Meningitis bei einem Erwachsenen von 40 Jahren. Die Behandlung mit SP begann 2 Tage und 16 Stunden vor dem Tode. 8 g pro Tag (0,12 g pro kg) 18 g im ganzen. Diurese ausreichend.

Sulfonamidgehalt der Körperflüssigkeiten

Blut	170 mg (50 mg frei)
Liquor	130 mg (60 mg frei)
Urin aus der Blase	1000 mg (0,00 m _g frei)

Sulfonamidgehalt der Gewebe

(Ausschließlich gebundenes Sulfonamid)

Leber	700 mg
Milz	600 mg
Niere	500 mg
Pankreas	470 m _g
Nebenniere	320 mg
Prostata	060 mg
Hoden	460 mg
Herz	420 mg
Lungen	100 mg
Magenwand	170 mg
Zwerchfell	150 mg
Pectoralis Muskel	Spuren
Sternum	160 mg
Fibula	50 m _g
Sternoclaviculargelenk	0 mg
Fettgewebe	50 mg
Haut	140 mg
Gehirn (graue Substanz)	580 mg
Gehirn (weiße Substanz)	020 mg
Gehirn Opticus Nerve	440 mg
Kleinhirn	060 mg
Protuberanz	420 mg
Bulbus	340 mg
Mark	060 mg
Ischiasserv.	100 mg

Fall Laryngitis (Laryngitis suffocante)

Bei einem Kind von 17 Monaten begann die Behandlung mit dem Präparat PA (116³ F) 4 Tage vor dem Tode. 6,5 g im ganzen 3 g — 2 g — 1,5 g — 1 g (0,25 g/kg) Diurese mittelmäßig.

Sulfonamidgehalt der Körperflüssigkeiten

Blut	40 mg (davon 10 mg frei)
Liquor	30 mg (davon 7 mg frei)
Herzbeutelflüssigkeit	0 mg (davon nichts frei)
Blasenurin	200 mg (davon 90 mg frei)

Sulfonamidgehalt der Gewebe

(Ausschließlich gebundenes Sulfonamid)

Leber	700 mg
Milz	700 mg
Niere	400 mg
Nebenniere	900 mg
Herz	400 mg
Lunge	0 mg
Magenwand	70 mg

Zwerchfell	100 mg
Psoasmuskel	Spuren
Zungenmuskel	0 mg
Rippe	50 mg
Hufknochen	50 mg
Haut	100 mg
Fettgewebe	50 mg
Gehirn (graue Substanz)	500 mg
Gehirn (weiße Substanz)	600 mg
Kleinhirn	300 mg
Bulbus	400 mg
Mark	500 mg

Die Zusammenfassung der Resultate ergab folgendes

A Die Gewebe speichern die Sulfonamide, aber sehr ungleich. Es lassen sich 3 Gruppen unterscheiden:

1. Gewisse Organe speichern die Sulfonamide aktiv und bis zu einem Grade der stets viel höher liegt als der höchste Blutspiegel, der während der Krankheit erreicht wird. Das sind die Drüsen, vor allem die Leber (höchst erreichte Werte 950 und 750 mg) und dann der Reihe nach:

Milz Prostata Pankreas Niere Hoden

Die Nebennieren zeigen immer die am wenigsten hohen Werte (400–200 mg). Das Zentralnervensystem hat ziemlich einheitliche Werte (495 mg im Durchschnitt). Die niedrigsten Werte fanden sich im Kleinhirn.

2. Die anderen Organe und Gewebe haben einen viel geringeren Sulfonamidgehalt, ähnlich dem des Blutes oder noch geringer (die Lungen, die Wandung der Hohlorgane, das Fett, die Knochen, die Haut, die peripheren Nerven usw.). Die Haut gibt die höchsten Werte (122 mg im Durchschnitt (200 mg in einem Falle)). Die Knochen zeigen verschiedene Werte entsprechend dem Gehalt an Mark.

3. Das Verhalten der Muskulatur ist verschieden. Herz im Mittel 403 mg, Zwerchfell 125 mg, andere Muskeln 22 mg. Ihr Sulfonamidgehalt scheint direkt in Beziehung zu stehen zu ihrer Aktivität bzw. zu ihrer Durchblutung.

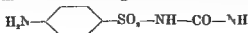
B Das gespeicherte Sulfonamid liegt ausschließlich in gebundener Form vor. Die verschiedenen Sulfonamidverbindungen zeigen ein gleichartiges Verhalten bezüglich ihrer Speicherung durch die Gewebe. Dies gilt zum mindesten für die 4 untersuchten Verbindungen:

Sulfamido pyridin (6 Fälle) = S P
Sulfamido thiazol (1 Fall) = S Th
1162 F (F A) (2 Fälle) = P A
Sulfamidothiodiazol (2 Fälle)

Von manchen Autoren wird angenommen, daß diejenigen Sulfonamide, die im Körper in einem bedeutenden Ausmaß acetyliert werden, dadurch in stärkerem Ausmaß in den Organen des Körpers retiniert werden.

Über Resorption und Wirkung des Albucid im Organismus haben Karbe sowie Ockerblad und Carlson berichtet.

Euvermil, eine Harnstoffhaltige Sulfonamidverbindung



wird nach Mitteilungen von Praetorius nach oralen Gaben zu etwa 70% in 1–2 Stunden resorbiert und geht in die gesamte Körper

flüssigkeit über, ohne in irgend einem Organ gespeichert zu werden Nach 8 Stunden sind bereits 79% der verabreichten Menge durch die Nieren wieder ausgeschieden

Untersuchungen über die Resorption und Ausscheidung des Tibatin ergaben nach Hecht, daß es sehr schnell resorbiert und ausgeschieden wird ■ Minuten nach der Injektion von 0,5 g/kg intravenös fand sich bei Kaninchen ein Blutspiegelwert von etwa 100 mg%, nach 20 Minuten 60—75 mg%, nach 1 Stunde 50 mg%, nach 2 Stunden von etwa 35 mg% Beim Hund ergab sich daß nach intravenöser Injektion von 1 g etwa 50% der dargereichten Dosis den Organismus nach 2 Stunden wieder verlassen hatten und daß 6 Stunden nach der Injektion bereits 60% ausgeschieden waren Die im Tierexperiment ermittelte rasche Resorption und Ausscheidung zeigt sich auch beim Menschen nach 3 g intravenös wurden 6 Minuten später ein Blutspiegelwert von 7,5 mg% ermittelt, 24 Stunden später war kein Tibatin im Blut mehr nachweisbar Im Harn wurden innerhalb von 24 Stunden etwa 90% der dargereichten Dosis ausgeschieden

Von Schönholzer ist die Bindung des Prontosil an die Blut-eiweißkörper untersucht und festgestellt worden, daß diese Bindung in erster Linie an die Albumine erfolgt

Der Nachweis der verschiedenen Sulfonamidverbindungen wird so geführt, daß man bei den gefärbten Verbindungen wie Prontosil rubrum Prontosil solubile u a kolorimetrische Vergleichsmethoden anwendet (Stelzer) durch geeignete Reduktionsmittel lassen sich die Azoverbindungen entfärben Bei den ungefärbten Substanzen, P A Ulron die eine freie Aminogruppe besitzen kann man die freie primäre Aminogruppe diazotieren und die so erhaltene Diazoniumverbindung in eine gefärbte Azoverbindung überführen Daraus folgt, daß aber auch andere Substanzen mit primären Aminogruppen die selbe Reaktion geben können und ausgeschlossen werden müssen wenn man quantitative Bestimmungen vornehmen will ■ B können Novokain, Trypaflavin und Rivanol u a störend wirken Um die im Körper in die erwähnten Azetylverbindungen umgewandelten Anteile der Sulfonamidverbindungen mit zu erfassen muß eine Hydrolyse der Untersuchungslüssigkeit durchgeführt werden Dadurch ergibt sich aber die Möglichkeit daß sich auch andere in der Aminogruppe azetylierte Substanzen wie Phenazetin, Antifebrin störend bemerkbar machen Um die bei der Marshall'schen Nachweismethode möglichen Fehlergebnisse zu vermeiden hat Hecht eine verbesserte Methode ausgearbeitet, die später noch mehrere Variationen erfahren hat Zur Kupplung finden verschiedenartige Substanzen Verwendung Fuller verwandte β -Naphthol Marshall Dimethyl- α -Naphthylaminlösung, Kimmig und Hau Thymol Ferner fanden Verwendung N (1-naphthyl)äthylendiamin (Bradford, Calvin und Marshall, Scudi und Robinson), Äthyl- α -naphthylamin (Hecht, Simesen, Piper),

1 acetylmino 8 oxy 3,6 naphthalindisulfosaure (Oesterheld)
Krebs und Franke schlagen als besten folgenden Arbeitsgang vor

- A Bestimmung im Gesamtblut 2 ccm Blut werden mit 8 ccm 0.1% Saponinlösung hämolysiert. Dann wird zur Entfernung des Eiweißes mit 10 ccm Azetatgemisch (Acid acet 56.5 Natr acet 118, Aqua dest ad 1000) 5 Minuten im siedenden Wasserbad erhitzt. Das ausgeflockte Eiweiß wird abfiltriert.
- B 2 ccm Filtrat werden in 10 ccm Meßkölbchen möglichst unter Eiskühlung mit 1 ccm n/1 HCl und 0.5 ccm Natriumnitritlösung (0.1%) versetzt. Nach 1 Minute wird durch Zugabe von 1 ccm Aminosulfosaurelösung (0.5%) die überschüssige salpetrige Säure entfernt und schließlich 2 ccm methyloleische Dimethyl- α -Naphthylaminlösung (0.3%) zugegeben. Nach Auffüllen bis zur Marke (10 ccm) wird gegen eine Standardlösung photometriert bzw. kolorimetriert.
- C Serum 1 ccm wird mit 4 ccm destilliertem Wasser verdünnt und wie unter A angegeben mit 11 ccm Azetatgemisch enteiweißt. Weiter dann wie B.
- D Liquor Die Bestimmung erfolgt in gleicher Weise wie bei C. Für die Gesamtbestimmung des freien und gebundenen Sulfonamids werden 5 ccm Filtrat von A (oder D) mit 5 ccm 10 n NaOH 1 Stunde auf dem Wasserbad am Rückflußkühler hydrolysiert. Nach dem Neutralisieren mit starker HCl (zweckmäßig 36%) wird auf 20 ccm aufgefüllt.
2 ccm davon das sind 0.5 ccm ursprüngliches Filtrat werden wie unter B angegeben weiterbehandelt.
- E Harn Der Harn wird zur Beseitigung der Eigenfarbe 1:10 bzw. 1:100 verdünnt (evtl. mit Bläzetat oder Kohle entfärbt). 2 ccm davon werden wie unter B angegeben weiterbehandelt. Zur Gesamtbestimmung werden 5 ccm verdünnter Harn mit 5 ccm 10 n NaOH wie oben hydrolysiert. Nach dem Neutralisieren und Auffüllen auf 20 ccm wird wieder wie bei B weiterverfahren.
- F Stuhl 10 g Fäzes werden mit 100 ccm n/10 NaOH gut zerkleinert und unter häufigem Umschütteln stehengelassen. Dann wird mit Essig (etwa 10 ccm) angesäuert und mit destilliertem Wasser auf 250 ccm aufgefüllt. Davon wird ein aliquoter Teil filtriert und das Filtrat 1:10 bzw. 1:100 verdünnt. 2 ccm dieser Lösung werden wie unter B angegeben weiterbehandelt.

Piper hat zur Erleichterung und zur größeren Genauigkeit des kolorimetrischen Arbeitens folgenden Arbeitsgang vorgeschlagen, um bisweilen störende Trübungen zu beseitigen.

Die Reaktion wird genau in der von Hecht angegebenen Weise durchgeführt und die Klärung um den an vielen Kliniken eingeführten Analysengang nicht unnötig abzuändern am Schluß vorgenommen. Nach dem Zugeben von Äthyl- α -Naphthylamin und erfolgter Rotfärbung werden zu dem leicht trübenden roten Ansatz in das Reagenzglas 2 ccm Äther puriss zugefügt und kräftig unter Verschluss durchgeschüttelt. Ebenso wird mit dem Standardansatz verfahren. Die nunmehr klaren Lösungen können leicht kolorimetriert werden.

Die von Kühnau zum Nachweis des Ullron an gearbeitete Methode beruht auf einer photometrisch erfassbaren Farbenreaktion des Ullron mit Ehrlichs Reagens (p-Dimethylaminobenzaldehyd).

Bei den Methoden, die auf der Reaktion der freien Aminogruppe mit Para-dimethylamino benzaldehyd (Ehrlichs Aldehydreagens) beruhen, wird das Urobilinogen mitbestimmt (Werner Nußbaumer, Hartmann, Andrews und Strauß). Diphenylamin verwendeten Doble und Geiger, β -Naphthochinon-4-sulfosaures Natrium Schmidt. Zur Enteiweißung verwendete Proom Trichloressigsäure. Zur Bestimmung der Sulfonamide in Organen be-

estigten Mader Frank und Camp die überaus scharfe Natronlauge durch Silbernitrat. Lundsteen und Vermehren arbeiten die genaue Ableungsmethode am Photometer an. Soehring Nordahl und Soehring haben ein Verfahren für den Urobilinogen Nachweis in Anwesenheit von Sulfonamidderivaten ausgearbeitet, das auf der Trennung der beiden Substanzen mit Hilfe der Petrolätherextraktion nach Watson beruht.

Für die Bestimmung von P.A. und anderen Sulfonamiden in Körperflüssigkeiten und Geweben bedienen wir uns in Anlehnung an die von Marshall und Mitarbeitern sowie Hecht Krebs und Franke u. a. gegebenen Vorschriften der folgenden Arbeitsweise:

Bestimmung des freien P.A. im Harn. Der Harn wird, um die Eigenfarbe auszuschalten 1:100 verdünnt. Dann pipettiert man 1 ccm davon in ein Reagenzglas, fügt 4 ccm Wasser, 1 ccm n/10 HCl und 0,5 ccm 0,1% Natriumnitrit zu und stellt das Röhrchen 1 Minute in ein gekühltes Wasser. Dann setzt man 1 ccm 0,5% Aminosulfosäure und 2 ccm einer 0,3%igen Lösung von Dimethyl- α -Naphthylamin zu und läßt bis zur Ableseung 1 Stunde stehen. Durch kolorimetrischen Vergleich mit Standardlösungen bekannten Gehaltes wird die in der angewandten Probe vorhandene Menge von freiem P.A. ermittelt.

Bestimmung des azetylierten P.A. und des Gesamt P.A. Da das P.A. zu einem erheblichen Anteil in azetylierter Form angetroffen wird, ist es notwendig, zur Bestimmung der Gesamtmenge vorher eine Hydrolyse durchzuführen. 1 ccm des 1:100 verdünnten Harns wird in einem 10 ccm fassenden Meßzylinder mit Wasser auf 5 ccm gebracht, dann gibt man 1 g festes Natriumhydroxyd zu und erwärmt 1 Stunde lang im Wasserbad auf etwa 100°C. Nach dem Abkühlen wird durch Zugabe von konz. HCl neutralisiert und mit Wasser auf 10 ccm aufgefüllt. Hiervon werden 5 ccm wie oben angegeben zur kolorimetrischen Bestimmung nach Diazotierung verwendet.

P.A. Bestimmung im Blut. 1 ccm Blut wird mit 4 ccm einer 0,1%igen Saponinlösung hämolysiert. Dann gibt man zur Ausfällung des Eiweißes 2 ccm einer 20%igen Trichloressigsäure zu, filtriert und verwendet einen abgemessenen Teil des Filtrats zur Bestimmung wie oben angegeben.

Bestimmung in Organen. Eine abgewogene Menge (etwa 200 mg) festes untereuchendes Gewebes wird in einer Reibschale gründlich mit Quarzsand zerrieben. Dann schwemmt man mit 5 ccm kochend heißem destilliertem Wasser auf, fügt 2 ccm 20%ige Trichloressigsäure zur Eiweißfällung zu und filtriert in einen 20 ccm Meßzylinder. Wascht mehrmals mit heißem Wasser nach und bringt schließlich das Filtrat auf 20 ccm. Davon werden 5 ccm wie oben angegeben zur Bestimmung verwendet. Eine Mikromethode wurde von McLachlan Carey und Butler ausgearbeitet.

Eine Schnellmethode zur Bestimmung von SP und verwandten Sulfonamiden im Blut ist von Eldahl Joensen und Vermehren beschrieben worden.

0,2 ccm Blut aus dem Ohr werden mit 1 ccm Wasser verdünnt und mit 0,4 ccm 20%iger p-Toluolsulfonsäure (oder Trichloressigsäure) enteiweißt. Während des Zentrifugierens bringt man als Vergleichslösung 3 ccm Standardlösung von SP (0,138 mg%) beim Auflösen zur Stammlösung evtl. etwas Natronlauge zu setzen) oder Sulfamethylthiazol (0,125 mg%) oder von STh (0,18 mg%) mit 1 ccm p-Toluolsulfonsäure zusammen und veretzt mit 0,5 ccm Natriumnitritlösung (0,1%). Nach 1 Min. wird der Überschuß an Nitrit durch 0,5 ccm Harnstofflösung (0,1%) zerstört, und nach einer weiteren Minute läßt man die Diazoniumverbindung mit 2 ccm Dimethyl- α -Naphthylaminlösung (1 ccm auf 2,0 ccm Alkohol) kuppeln. Nach 10 Minuten ist der Farbstoff voll entwickelt. Diese Vergleichslösung entspricht einer Farblösung die aus Blut mit 10 mg% SP usw. gewonnen wurde, wobei eine empirische Korrektur für die Sulfapyridinverluste durch Adsorption am Eiweiß der Schläge angebracht ist. — Nunmehr werden 0,8 ccm Blutzentri-

fugat in der gleichen Weise mit 0.1 ccm Nitrillösung nach 1 Minute mit 0.1 ccm Harnstofflösung und nach wieder 1 Minute mit 0.4 ccm Dimethylnaphthylaminlösung versetzt. Nach 10 Minuten beginnt man diese Lösung die sich in einem Reagenzglas 11 × 200 mm befindet (ebenso wie die Vergleichslösung) so zu verdünnen bis sie mit dieser farbgleich ist (Prinzip des Hämoglobinometers nach Sahli). Als Verdünnungsflüssigkeit dient ein Gemisch 10 ccm 20% p-Toluolsulfonsäure 20 ccm Alkohol und 40 ccm H₂O. Das Glas mit der Analysenprobe hat eine Einteilung an der direkt halbe und ganze mg% SP usw abgelesen werden können. Unbekannte und Vergleichslösungen müssen spätestens 1/2 Stunde nach Erreichung der maximalen Farbstärke (nach 10 Min) zur Bestimmung kommen. Danach nimmt die Färbung nämlich allmählich einen bläulichen Farbton an.

Methoden zum histologischen Nachweis von Sulfonamiden sind von Hackmann sowie von MacKee und Mitarbeitern beschrieben worden.

Literatur

- Bauer Z exper Med 108 537 (1941)
 Barlow und Climenko J amer med Assoc 116 282 (1941)
 Bettman Spier Proc Soc exp Biol a Med Bd 41 449 (1939)
 Birkhaug Proc Soc exper Biol a Med 42 270 (1939)
 Bockmann Dissert. Göttingen 1940
 Bradford Shaffer Journ Amer med Assoc Bd 119 316 (1942)
 Bruder Arch. f Dermat 179 III 2 183 (1939)
 Burger und Zschausch Dtsch med Wschr 1943 1
 Butler Frances Nadler Journ Lab Clin Med Bd 36 1002 (1941)
 Carey Journ Ped. Bd 11 202 (1937)
 Carryer und Joy J of Pharmacol 66 302 (1939)
 Cottet und Castets Presse méd Bd 50 554 (1942)
 Dees Mississippi Doctor 1940 18 215
 Deshusses Mitt. Lebensmitteluntersuchungen Bd. 32 242 (1941)
 Deutsch Schweiz med Wschr Bd 72 672, 1942
 Doble, Geiger Journ Lab Clin Med 23 651 (1938)
 Dülken Dermat Wschr 1939 Nr 29 866
 Druey Oesterheld Helv Chim Acta Bd. 25 753 (1942)
 Durel Halpern Dubost und Aline Presse méd 46 920 (1939)
 Dyke Greep Rake McKee Proc Soc exper Biol a Med 42 410 (1939)
 Eldahl Joensen Vermehren Nordisk Med Bd 1^o 3631 3638 3641 (1941)
 Feinstone Bliss Ott und Long Vet. J 95 Nr 2 77 (1939)
 Frisk Acta med. Scand Suppl 14^o I (1943)
 Fuller Lancet 1937 I 194
 Gertler Klin Wschr 1939 Nr 3^o 1089
 Glynn Journ Path a Biol Bd. 53 183 (1941)
 Goodwin, Findlay Lancet Bd 240 691 (1941)
 Gross, Cooper Lewis Proc Soc exp Biol a Med Bd 40 448 (1939)
 Gross Cooper Hagan Amer Journ clin Path Bd 11, 882 (1941)
 Grütz und Krömer Jkurse Arzt Fortbildg 1939 II IV 37
 Gsell Schweiz med Wschr 1940 342 1943 69^o
 Hackmann Med u Chemie Bd IV
 Hagemann Proc. Soc exper Biol. a Med. 37 119 (1937)
 Harned und Cole Journ Pharm exp Ther Bd 74 42 (1942)
 Harrestrup Andersen Simesen Archiv f exp Path und Pharm Bd 190 521 und 528 (1942)

- Hartmann Druey Schweiz. med. Wschr 1943 508
 Hau Fortschr d Therapie 15 583 (1939)
 Hawking Piercy Brit med Journ 1 963 (1941)
 Hawking Brit. med Journ I, 511 (1941) und Lancet 1941 I 780
 Hecht Dermat. Wschr 1938, Nr 106 S 261
 Hepburn Paxson und Rogers J of biol Chem. 123 Nr 2 (1938)
 Hodgson Lancet Bd. 243 392 (1942)
 Hug C r Soc Biol. Paris 134 163 (1940)
 James Biochemic J 33 1688 (1939)
 Janbon Chaptal Lazergues Presse méd. Bd 50 507 (1942)
 Jauerneck und Gueffroy Klin Wschr 1937 Nr 44 1544
 Jensen Johnsrud Nelson Surgery 6 1 (1939)
 Kallner Acta med. Scand. Bd. 130 1 (1942)
 Karbe Arch f Dermat 178 742 (1939)
 Kashara und Tarumi Klin Wschr 1938 Nr 10 804
 Kayser Klin Wschr 1941 510
 Key und Frankel Ann Surg Bd 113 284 (1941)
 Kimmig Weselmann Arch f Derm u. Syph Bd 187 456 (1941)
 Kimmig Klin Wschr 1941 235
 — Münch. med. Wschr 1942 962
 Klein und Harris J of biol. Chem. 124 613 (1938)
 Krebs und Franke Klin. Wschr 1939 1248
 Kühnau Klin Wschr 1938 I, 116 1938 Nr 30 1215
 Lee Anderson und Chen Proc Soc exp Biol and Med 38 366 (1938)
 Legroux Presse méd. 1941 578
 Lehr Antopol und Churg Science 92 454 (1940)
 Long und Feinstein Proc Soc exper Biol a. Med. 39 486 (1938)
 Long und Bliss The clinical use of Sulfonamide New York Macmillan
 Comp 1939
 Long Haviland Edwards u. Bliss J amer med Assoc 115 364 (1940)
 Lucas und Mitchell Canad med Assoc J 40 27 (1939)
 Lundsteen und Vermehren Ugeskr Laeg 1938 Nr 19
 Lutz Klin Wschr 1939 Nr 28 967 Nr 29 906
 Marshall Science 1938 597 Physiol Rev Bd 19 240 (1939) und Dental
 Items Interest Bd 6, 537 1941
 — und Babbitt Proc Soc exper Biol a. Med 36 422 (1937)
 — Cutting und Cover Bull Hopkins Hosp 31 Nr 5 318 (1938)
 — Emerson und Cutting J amer med. Assoc 108 930 (1937) Science
 85 202 (1937) J of Pharmacol 61 191 (1938)
 — und Litchfield J of Pharmacol 67 404 (1939) Science (N Y) 1938 597
 Matthews Lancet Bd. 243 271 (1942)
 McKee Rake Greep van Dyke Proc Soc exp Biol a. Med Bd 4,
 417 (1939)
 McKee Herrmann Baer Sulzberger Science Bd 98 66 (1943)
 MacLachlan Johnston Bracken Pierce Amer Journ Med Sci
 Bd 201 367 (1941)
 Mellon und Bambas Proc Soc exper Biol a. Med 36 Nr 5 682 (1937)
 Miles Lancet 1941 Nr 6166 507 Brit med Journ Nr 417² 805 und
 Nr 4173 806 (1940)
 Miranda Medicina Espan 390 (1942) ref Med. Klin. 1943 110
 Morris Amer Journ Obst. and Gyn Bd 38 57 (1943)
 — Biochem. Journ. 35 200 (1941)
 Mulder Van der Zoo de Jong und Snijman Nederl Tijdschr Geneesk
 1940 2708
 Müller und Thompson J A M A Bd 118 189 (1942)

- Nathanson J amer med Assoc 116 (1941) 280
 Nußbaumer Wien med Wschr 1940 892
 Ockerblad und Carlson J of Urol 41 801 (1939)
 Oesterheld Schweiz med Wschr 1940 459
 Painter Amer J Physiol 123 159 (1938)
 PAn Proc Soc exper Biol a Med 46 31, (1941)
 Pinto J amer med Assoc 111 1914 (1938)
 Piper Dermat. Wschr 1939 Nr 47 1307 Klin Wschr 1941 157
 Praetorius Zschr f Urol Bd 37 149 (1943)
 Proom Lancet 234 260 (1938 I)
 Regoli Rass Ital Ottalm Bd 10 269 (1941) ref Ber u d ges Phys Bd 179
 104 (1942) Boll Ocul Bd 20 21 (1941) ref Ber u d ges Phys Bd 179
 557 (1942)
 Reinhardt Bruns Beitr z klin Chir Bd 174 120 (1942)
 Rerabek Arch f exp Path u Pharm Bd 200 692 (1943) und Biochem
 Zschr Bd 314 291 (1943)
 Rieben und Druey Schweiz med Wschr 1947 1376
 Rieben Schweiz med Wschr 1943 797
 Rimington und Hemmings Lancet 770 I (1938) Biochem J 33 Nr 6
 960 (1939)
 Robinson Waksman Journ Pharm exp Ther Bd 74 25 (1942)
 Robinson Molitor Journ Pharm exp Ther Bd 74 75 (1942)
 Robinson Nature Bd 151 3824 (1943)
 Rudberg und Uhlemann Acta med Scand Bd 123 52 (1941)
 Sadusk Tredway Yale Journ Biol a Med Bd 13 539 (1941)
 Scheie Sonders Arch of Ophthalm Bd 25 1025 (1941)
 Schmidt Journ Biol Chem Bd 127 757 1938
 — Journ Lab Clin Med. Bd 24 795 1939
 Schmidt J of biol Chem 122 757 (1938)
 Schonholzer Klin Wschr 1940 790
 Seudi J of biol Chem 122 589 (1938)
 Seudi Robinson Amer Journ med Sci Bd 201 711 (1941)
 Simesen Nord med Ark (schwed) 1939 Nr 22 Arch f exper Path und
 Pharm 1941 429
 Smith Exper Studies on the effect of Sulfapyridine Kopenhagen Nyt
 Nordisk Forlag A Busck
 — Lillie und Stohlman Publ Health Rep 1941 24
 Soehring Nordahl und Soehring Med Klin 1942 244
 Sommer Zbl Gynäk 1938 Nr 41 2246
 Speert Bull Hopkins Hosp 63 337 (1938)
 Steitzer Naunyn Schmiedebergs Arch 194 135 (1940)
 Stewart u. Pratt J amer med Assoc 111 Nr 16 1456 (1938)
 — Rourke und Allan J amer med Assoc 110 Nr 23 1885 (1938)
 Strauß Southworth Bull Johns Hopk Hosp Bd 63 41 (1938)
 Strauß Lowell Taylor Finland Ann Intern Med Bd 14 1360
 (1941)
 Strauß Lowell Finland Journ Clin Invest Bd 20 187 (1941)
 Strauß Dingle Finland Proc Soc exp Biol a Med Bd 46 131 (1941)
 Strauß Finland Proc Soc exp Biol a Med Bd 47 428 (1941) Bd 47,
 432 (1941)
 Turkell Seymour Proc Soc exp Biol a Med Bd 47 97 (1941)
 Vonkennel und Schmidt Klin Wschr 1939 Nr 5 150
 Watson Vigness Irwin Spink Proc Soc exp Biol a Med Bd 40
 547 (1939)

- Watson Spink Wilhelm Arch Intern Med Bd 6, 8, 3 (1940) Dtsch med. Wschr 1938 1513
 Werner Lancet Bd 236 18 (1933)
 White J Bacter 38 549 (1939)

X Toxikologie

Daß chemotherapeutisch so hochwertige Substanzen wie die Sulfonamide und ihre Derivate bei übermäßiger Dosierung auch toxische Wirkungen entfalten können dürfte nicht verwunderlich sein. Erstaunlich ist nur, wie gering diese toxischen Wirkungen im Vergleich zu denen vieler anderer seit langem therapeutisch Anwendung findender Substanzen sind. Über die toxikologischen und pharmakologischen Untersuchungen, die in großer Zahl ausgeführt wurden, seitdem sich die Sulfonamide als therapeutisch wichtig herausgestellt haben, können in diesem Rahmen nur die wichtigsten Tatsachen verzeichnet werden. Von Pronto il rubrum vertragen Mäuse, Ratten und Kaninchen 0,5 g pro Kilogramm per os ohne daß schädliche Wirkungen festgestellt werden konnten. Katzen vertragen 0,2 g Pronto il rubrum per os pro Kilogramm Körpergewicht symptomlos. 0,5 g werden erbrochen. Hunde sind nach Feststellungen von Halpern und Mayer sowie Hecht besonders empfindlich. Von Pronto il solubile vertragen Mäuse per os subkutan und intramuskulär sogar über 1 g pro Kilogramm. So kann man Mäusen von 20 g Körpergewicht subkutan 2 ccm einer 5%igen Pronto il solubile Lösung verabreichen, d. h. 0,5 g pro Kilogramm Körpergewicht. Sogar intravenös kann man einer Maus von 20 g 1 ccm der 2,5%igen und bei langsamer Injektion meist auch 1 ccm der 5%igen Pronto il solubile Lösung injizieren. Barlow bestätigt, daß Mäuse von Pronto il solubile (in Amerika Neo Pronto il genannt) mehr als 1 g pro Kilogramm Körpergewicht vertragen. Paiziss und Severac fanden es nicht toxisch für Ratten und Kaninchen, auch Feinstone, Long und Bliss fanden es bemerkenswert unschädlich bei oraler Darreichung an Mäuse. Sowohl das Pronto il rubrum als auch das Pronto il solubile sind nach den Untersuchungen von Weese und Hecht u. a. pharmakologisch weitgehend indifferent. Selbst bei Injektion von hohen Dosen zeigt sich weder eine Änderung der Herzfunktion noch eine Änderung des Blutdruckes. Auch die glattmuskuligen Hohlorgane (Dünndarm, Dickdarm, Uterus) sprechen sowohl isoliert als auch in situ untersucht auf Pronto il rubrum Tabletten und Pronto il solubile nicht an. Nach Untersuchungen von Enders wirken Sulfapyridin, Sulfathiazol und Albucid in der Versuchsanordnung nach Straub auf Peristaltik und Tonus des Dün- und Dickdarms von Meerschweinchen hemmend. In Versuchen, in denen Kaninchen Dosen bis zu 0,2 g Pronto il rubrum pro Kilogramm 10 Tage lang per os verabreicht wurden, traten weder

Veränderungen in der Zusammensetzung des Blutes noch pathologische Harnbefunde auf. Das Gewicht der Tiere blieb unverändert ebenso ihr allgemeines Befinden.

Verabreichte man Mäusen 10 Tage lang subkutan pro 20 g Körpergewicht täglich 1 ccm einer 2%igen Prontosil lösliche Lösung oder gar 1 ccm einer 4%igen Prontosil lösliche Lösung, passierte den Tieren nichts. Von 10 Mäusen, die 2%ige Lösung erhielten, überlebten am Schluß der Behandlung und auch 2 Monate später sämtliche Tiere. Von den 10 mit 4%iger Lösung behandelten Tieren überlebten 2 Monate später noch 9 Tiere, 1 Tier war an einer Pneumonie zugrunde gegangen. Von 10 nichtbehandelten Kontrollen war auch ein Tier an Pneumonie gestorben. Bei der histologischen Untersuchung ergaben Milz, Leber, Niere, Herz und Lunge sämtlicher untersuchter Tiere keinen pathologischen Befund. Es gibt kaum eine andere Sulfonamidverbindung von therapeutischem Wert, die bei allen Applikationsarten annähernd so gut verträglich wäre wie das Prontosil lösliche.

Auch von anderen Autoren wurde die überragend gute Verträglichkeit des Prontosil lösliche gegenüber dem P.A. bei längerer Darreichung bestätigt. Long und Bliss sahen, daß Mäuse täglich 20 mg Prontosil lösliche über 28 Tage vertrugen, ohne toxische Symptome zu zeigen. Barlow sah bei jungen Ratten, die 9 Wochen lang Dosen von 2 g Prontosil lösliche pro Kilogramm Körpergewicht täglich erhielten, nur einen geringen hemmenden Einfluß von 33% auf das Wachstum der Tiere. Nach Molitor und Robinson verursachten hingegen Dosen von 2 g P.A. manchmal starke Gewichtsstörung und Tod.

Im übrigen erwies sich auch das P.A., das das Ausgangsprodukt zur Herstellung der gefärbten Prontosile darstellt und das am Menschen bei Überdosierung eine Reihe von unerwünschten Nebenwirkungen gezeigt hat, im Tierversuch relativ ungiftig. Dyke, Marshall, Cutting und Emerson sowie viele andere Autoren geben 3–4 g als perorale Grenzdosis für Mäuse an. Beim Kaninchen riefen eine Woche lang verabreichte tägliche Dosen von 0,5 bis 1,0 g pro Kilogramm nervöse Symptome, Schwäche und bei einem Teil der Tiere auch den Tod hervor (Rosenthal). Bei subkutaner und besonders intravenöser Darreichung war es dem Prontosil lösliche erheblich unterlegen. Die nach großen Gaben von P.A. hin und wieder auftretenden Ataxien haben wir nach Verabreichung von Prontosil lösliche am Tier nie gesehen.

Dosen von 1–2 g P.A. pro Kilogramm Körpergewicht verursachen bei Hunden bisweilen Speichelfluß, Erbrechen, Diarrhoe, zerebral bedingte Erregungszustände und Muskelschwäche, in den meisten Fällen werden nach den Untersuchungen von Hecht 1–2 g/kg P.A. aber noch symptomlos vertragen. Hühner können Symptome der pe-

ipheren Neuritis zeigen (Halpern und Mayer, Hawking, Hagemann, Marshall, Cutting und Emerson)

Von den Uliron Präparaten werden ebenfalls hohe Dosen von den verschiedenen Tierarten vertragen. Bei einmaliger oraler Darreichung des Uliron in wässriger Suspension vertragen \approx B. Mäuse mindestens 2 g pro Kilogramm Körpergewicht ohne sichtbare Nebenwirkungen. Bei Katzen konnten bis zu 4 g/kg gegeben werden ohne daß toxische Symptome auftraten. Gelegentlich wurde bei Dosen über 0,5 g/kg eine gewisse Hyperthermie beobachtet, manche Autoren berichten sogar, daß 20 g Uliron pro 1 kg per os von Mäusen vertragen werden (Feinstein, Long und Bliss), Kaninchen vertragen einmalige Dosen von 5 g/kg, bei Hunden verursachten 2 g/kg per os verabreicht keine toxischen Symptome. Diese gute Verträglichkeit beruht aber nicht wie vielleicht zunächst erwartet werden könnte, allein auf der zu geringen Löslichkeit der Ulironpräparate und damit einer zu mangelhaften Resorption, denn auch bei parenteraler Darreichung des gut löslichen Natriumsalzes des Uliron schaden große Dosen nicht, so vertragen davon bei subkutaner Injektion beispielsweise Ratten und Kaninchen 8 g pro Kilogramm Körpergewicht. Bei der Katze führten 8 g/kg jedoch zu Krämpfen und zum Tode. 2 g/kg lösten bei Katzen und Kaninchen gelegentlich eine gewisse Hyperthermie aus.

Über die Verträglichkeit der Sulfonamidverbindungen bei den verschiedenen Tierarten liegen noch zahlreiche weitere Ergebnisse vor von Halpern und Mayer, Marshall, Cutting und Emerson, Bauer und Rosenthal, Barber u. a. Doch kann man aus diesen Befunden natürlich keine bindenden Schlüsse für den Menschen ziehen, denn auf Grund der von vielen Autoren festgestellten Verträglichkeit für Uliron bis zu 20 g pro Kilogramm Körpergewicht bei Ratten und Mäusen hätte niemand auf auch nur denkbare Nebenwirkungen beim Menschen schließen können, die wenn auch nur selten später bei hohen Dosen auftraten, ehe man herausfand, welche Dosen therapeutisch ausreichend und ohne Gefahr jeder ernstlichen Nebenwirkung waren. Die ersten Nebenwirkungen mit diesen Substanzen am Tier zu erzeugen gelang erst, als man auch Hühner und Tauben zu Verträglichkeitsprüfungen heranzog, allerdings auch erst lange nachdem man am Menschen die ersten Fälle von Neuritis beobachtet hatte und man nun versuchte bei allen möglichen Tierarten durch geradezu ungeheuerliche Dosen die zu den beim Menschen verabreichten in keiner Beziehung mehr standen, ähnliche Symptome zu erzwingen. Man sieht jedoch aus diesen Beobachtungen, daß es zweckmäßig ist, die verschiedensten Tierarten zu toxikologischen Untersuchungen heranzuziehen, nicht nur die bisher im allgemeinen üblichen Laboratoriumstiere.

Vor allem erscheint mir aber eine Versuchsanordnung sehr wertvoll, um einen möglichst klaren Blick für die möglichen Nebenwir-

kungen einer Substanz zu erhalten das sind die lang anhaltenden Futterungsversuche, wie wir sie für Sulfonamidverbindungen vielfach durchgeführt haben, nicht nur für einige Tage, wie sie üblicherweise bei pharmakologischen Prüfungen vorgenommen werden, sondern für mindestens eine Woche, Wochen oder Monate. Wenn auch so lang dauernde Behandlungsperioden für den Menschen nicht in Frage kommen durften, so geben doch dieser Art durchgeführte Versuche eine weitere erwünschte Sicherung gegen mögliche Nebenwirkungen. Für solche chronischen Verträglichkeitsversuche erwies es sich nach unseren eigenen Erfahrungen als sehr zweckmäßig, das Präparat nicht mit der Schlundsonde zu verabreichen, da im Laufe längerer Futterungsperioden doch zu oft Schädigungen durch gelegentliche Aspiration und damit verknüpfte chronische Pneumonien auftraten sondern es dem Futter beizumischen am zweckmäßigsten gekochtem Reis, von dem die Tiere täglich zugewogene Mengen von 2—3 g erhielten. Auch bei dieser Versuchsanordnung ergab sich die gute Verträglichkeit der Sulfonamide. So überlebten z. B. in einem Versuch eine 8 Tage lange Futterung mit Reis der 25% der folgenden Substanzen enthielt folgende Mäuse von je 10

Prontalbin	6
Ultron	9
Ultron C	10
Marfanil	10

In weiteren Versuchen wurden mit 0.5%igem Substanzgehalt im Kochreis 4 Wochen lange Futterungen durchgeführt. Nach dieser 4wöchigen Futterungsperiode in der die Tiere nur 1 mal wöchentlich Körnerfutter erhielten sonst ausschließlich den mit den folgenden Substanzen versetzten Reis überlebten von je 10 Tieren

bei Prontoil lösliche Zusatz	9
bei P A	8
bei Ultron	8
bei Ultron C	7
bei o Amidoazotoluol	1
Kontrollen mit Normalreis	8

Sulfapyridin und Sulfathiazol verhalten sich ähnlich wie die Ultronverbindungen. Im Vergleich zu P A fanden Raiziss, Severac Moetsch und Clemence das SP bei Kaninchen um eine Spur weniger toxisch, von SP vertrugen 100% der Kaninchen 1,5 g pro Kilogramm per os von P A vertrugen 94% der Kaninchen die entsprechende Dosis. Intravenös verabreicht war jedoch das Natriumalz des SP erheblich giftiger als P A.

Nach Untersuchungen von Marshall und Litchfield ist das SP, bezogen auf die Blutkonzentration, ebenfalls giftiger als P A. Auch das Azetyl sulfapyridin ist toxischer als die Azetylverbindung

des PA Sulfathiazol ist nach Long bei Mäusen bei kurzdauernder Verabreichung weniger toxisch als sein Methylderivat und Sulfapyridin. Bei längerer Darreichung aber war Sulfathiazol giftiger als SP. Bei Ratten und Affen erwies sich SP als toxischer. Long, Haviland und Edwards fanden, daß bei Mäusen die Giftigkeit von Sulfathiazol in Form des löslichen Na Salzes größer ist als die des Prontalbin. Bei 2% Substanzzusatz zur Nahrung von Mäusen erwies sich Sulfathiazol toxischer als Sulfapyridin, bei 1% war die Verträglichkeit der beiden Substanzen gleich. Bei Affen verursachte Sulfapyridin, dem Futter zugesetzt, einen stärkeren Abfall des Körpergewichtes als Sulfathiazol. Rake, Geoffrey, van Dyke und Corwin stellten bei der vergleichenden Toxizitätsprüfung zwischen Sulfapyridin und Sulfathiazol fest, daß die Zugabe von 2% Sulfathiazol zur Nahrung in 4 Wochen 77% der Mäuse tötet. Pathologische Veränderungen fanden sich hauptsächlich in der Niere (Hydronephrose, Schädigungen der Tubuli, Zylinder). Sulfapyridin erwies sich bei der gleichen Versuchsanordnung als weniger toxisch.

Beim Vergleich der Toxizität der Na Salze bei Mäusen gleicher Rasse und Größe fanden Dyke, Greep, Rake und McKee SP giftiger als Sulfathiazol, die LD₅₀ von SP betrug 0,95 g/kg die von Sulfathiazolnatrium 1,45 g/kg. Bei Affen war die Gesamtausscheidung von Sulfathiazol stets größer als die des SP. Affen schieden dreimal soviel azetyliertes SP als azetyliertes Sulfathiazol aus.

Walker und van Dyke geben als mittlere letale Dosis für Mäuse folgende Vergleichswerte:

Sulfathiazol	1,32 g/kg
Sulfamethylthiazol	0,89
Sulfaethylthiazol	0,23
Sulfaphenylthiazol	0,46
Sulfapyridin	0,81

Am besten verträglich unter den im Vergleichsversuch geprüften Substanzen war Sulfamilamid (Prontalbin). Bei Fütterung an Ratten mit 2,31 g/kg ergab sich für Sulfathiazol die geringste Giftigkeit, für Sulfamethylthiazol die größte. Jentzer und Calame stellen fest, daß Cibazol Puder — bestehend aus einem Teil Sulfathiazol und 4 Teilen Borsaure — bei intraperitonealer Zufuhr infolge des Borsauregehaltes stark toxisch wirkte. Nach den Untersuchungen von Lehr, Antopol, Churg und Sprinz erwies sich Sulfamethylthiazol Na bei i.p. Injektion doppelt so giftig wie STh. SP verursacht bei Versuchstieren und auch beim Menschen von allen Sulfonamiden am häufigsten Erbrechen, nach Koch beim Menschen bis zu 60%. Sadusk und Mitarbeiter fanden, daß SP Na bei Hunden i.v. verabreicht Erbrechen auslöst, wenn ein Blutspiegel von über 17 mg%

erreicht wird. Es wird angenommen, daß S P reflektorisch weder durch direkte Wirkung auf die Magenwand noch durch direkte Erregung des Brechzentrums sondern reflektorisch von anderer Stelle aus wirkt.

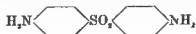
Nach Untersuchungen von Braun u a führt die orale Darrreichung von Sulfonamiden zu einer Verminderung der freien HCl im Magen, am stärksten ist die Störung nach Verabreichung von S P ausgeprägt. Nach Verabreichung der ziemlich stark alkalischen Injektionslösung von S P beobachteten Arneith Frankland u a das Auftreten von Hautnekrosen, seltener sind sie nach Cibazol Injektionen gesehen worden. Die intralumbale Anwendung dieser alkalisch reagierenden Sulfonamidlösungen ist auf Grund experimenteller Untersuchungen sowie der schlechten Erfahrungen in der Praxis auf jeden Fall abzulehnen (Saeker u a). Ist eine intralumbale Injektion unumgänglich erforderlich, was nur ausnahmsweise der Fall sein dürfte, so sind neutrale Sulfonamidlösungen z B Prontozil soluble, Albucid oder Tibatin zu verwenden (Kuhlendahl).

Nach Untersuchungen von Glaubach wird die Wirkung von Papaverin, Codein und Morphin durch S P gesteigert, es tritt so wohl eine Verlängerung der Wirkung als auch eine gesteigerte Toxizität dieser Substanzen in Erscheinung.

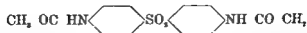
Auch Oelkers und Wanowius stellten in Versuchen an weißen Mäusen fest, daß die Vorbehandlung mit verschiedenen Sulfonamiden zu einer beträchtlichen Giftigkeitszunahme von Papaverin, Dolantin, Novocain, Adrenalin Gemischen führte. Staub macht darauf aufmerksam, daß bei gleichzeitiger Verabreichung von Sulfonamiden und Aldehyden wie z B Hexamethylentetramin oder Urotropin sich bei Tieren und auch beim Menschen Schiffsche Basen bilden, die im Urin als eine gelbweiße dickflüssige Schmiere ausgeschieden werden und Beschwerden verursachen können.

Eine Verzögerung der Wiederherstellung der normalen Körpertemperatur nach Kälteeinwirkung beobachteten Locke und Mitarbeiter nach Verabreichung sehr großer Gaben von P A, S P und Sulfathiazol.

Sulfone wie

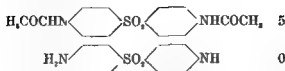


und

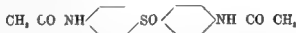


erwiesen sich in entsprechenden Fütterungsversuchen als sehr schlecht verträglich. So überlebten z B in einem 8tägigen Fütterungsversuch mit Reis, der 0,5% der folgenden Substanzen enthielt, von je 10 Tieren

Prontalbin	10
Prontosil rubrum	9
Ultron Natrium	10



Bei subkutaner Zufuhr wurden die Sulfonverbindungen meist wesentlich besser vertragen als bei oraler Zufuhr. So überlebten von je 10 Tieren, die jeden 2. Tag im ganzen 10mal, 1 ccm der 4%igen wäßrigen Suspension von



erhielten am Schluß der Behandlung 10 von Mäusen, die in entsprechender Weise Prontosil soluble in Wasser suspendiert erhalten hatten, 10. Derartig hohe Dosen der obigen Sulfonverbindungen wie sie hier parenteral verabreicht werden konnten, wurden per os nie vertragen.

Feinstone, Bliss und Long fanden vergleichsweise bei Mäusen folgende Unterschiede in der Verträglichkeit, wenn sie die Substanzen in einer 10%igen Lösung von Akaziengummi suspendierten und per os verabreichten:

	g/kg Körpergewicht	/ der Todesfälle
P. A.	10—30 35 40	0 80 92
Prontosil soluble	1—100	0
Ultron	20	0
Ultron C	80—200	0
$\text{H}_2\text{N} \langle \text{ } \rangle \text{SO} \langle \text{ } \rangle \text{NH}_2$	0.4 0.6	38 100

In weiteren von uns durchgeführten Versuchen wurden männliche und weibliche Mäuse zunächst getrennt 8 bzw. 14 Tage lang mit Reis gefüttert, der 0.5% Prontalbin, Ultron, Neo Ultron bzw. Ultron C enthielt. Nach dieser Fütterungszeit wurden die Tiere gepaart. Die Anzahl der Würfe und Jungen unterschied sich nicht von den nur mit reinem Reis bzw. Körnern gefütterten Tieren.

Nach den Untersuchungen von Naoyasu Sato beträgt die Lebensdauer aus dem Nebenhoden entnommener Ratten permatozoen

bei Aufbewahrung in schwach alkalischer 0,7% NaCl Lösung bei 20—25°, gemessen an der Beweglichkeit, 6—8 Stunden Zusatz von Prontosil beeinflusste die Lebensdauer der Spermien nicht, dagegen war Chinin HCl 0,01% in 270—370 Minuten 0,05% in 180—190 Minuten, 0,1% in 30—40 Minuten, 0,2% fast momentan abtötend wirksam, Kaliumcyanid 0,5% tötete in 10—20 Minuten und 1% sofort.

Mäuse und Ratten, die bis zu 20 Wochen mit hohen, aber noch verträglichen Dosen von Prontosil solubile, Prontosil rubrum, Prontalbin und den Ulron Präparaten gefuttern und bis zu ihrem natürlichen Ende beobachtet wurden zeigten gegenüber normal gefütterten Kontrolltieren kein vermehrtes Auftreten von Tumoren.

Auch Lewin konnte mit Sulfanilamid (Prontalbin) keine Tumoren bei Mäusen erzeugen. Mit wiederholten subkutanen Injektionen von PA und Prontosil solubile die über 1 Jahr lang bei Mäusen durchgeführt wurden konnten Zamecnik und Koletski bei Tieren keine Tumoren hervorrufen.

Auch Marfanil besitzt bei allen geprüften Tierarten eine bemerkenswert gute Verträglichkeit. Mäuse vertragen intravenös 0,1—0,5 g in 1%iger Lösung pro Kilogramm Körpergewicht. Nach 1 g/kg treten dyspnoische Erscheinungen auf, die Tiere erholen sich aber 1,5 g intravenös pro Kilogramm Körpergewicht führen bei einem Teil der Tiere unter starker Dyspnoe und Krämpfen zum Tode. Per os werden 3 g pro Kilogramm vertragen. Bei Kaninchen treten nach 1 g/kg Körpergewicht per os keine Vergiftungserscheinungen auf. Nach 2 g/kg sah man gelegentlich eine Temperatursenkung von 0,8° maximal. Kaninchen die an 10 aufeinanderfolgenden Tagen 0,5 g/kg per os erhielten, zeigten weder während der Behandlung noch in der Nachbeobachtungszeit krankhafte Erscheinungen. Auch Katzen vertragen bei oraler Verabreichung 3 g pro Kilogramm Körpergewicht. Hunde, die 1,0 g/kg an 6 aufeinanderfolgenden Tagen erhielten zeigten keine Störung des Allgemeinbefindens und behielten ihr konstantes Körpergewicht. Weiße Leghornhühner, die an 15 aufeinanderfolgenden Tagen 1,0 g/kg Marfanil mit der Schlundsonde erhielten zeigten kein gestörtes Allgemeinbefinden, während, wie Rosenthal feststellte, das PA in diesen Dosen zu Symptomen neuromuskulärer Schwäche und peripherer Neuritis führte. Bei narkotisierten Katzen und Kaninchen waren nach Untersuchungen von Hecht Dosen von 2—10 mg pro Tier intravenös verabreicht ohne Wirkung auf den Blutdruck, 50—100 mg/kg führten zu einer geringen, flüchtigen Senkung, 200 mg/kg zu einem tieferen Abfall, nach 5 Minuten war aber der Blutdruck auch hier wieder auf der alten Höhe. Auf Bewegungen des Uterus, Dunndarms und Dickdarms waren diese Gaben ohne Einfluß. Die Atmung zeigte erst nach 200 mg/kg eine anhaltende Fre-

quenzzunahme Pathologischer Harn- und Blutbefunde konnten bei den beobachteten Tieren nicht festgestellt werden

Von Tibatin dem Galaktosid des 4,4-Diaminodiphenylsulfon vertragen Mäuse bei intravenöser Injektion von 2 Minuten Dauer resp. subkutaner oder intramuskulärer Injektion 5,0 g/kg, bei 7 g/kg traten Erregungszustände auf. Kaninchen zeigten bei intramuskulärer Verabreichung von 1—3 g/kg keinerlei Vergiftungserscheinungen. Selbst 17 Injektionen von täglich 1 g/kg wurden nach den Untersuchungen von Hecht vom Kaninchen vertragen, Körpergewicht und Allgemeinbefinden zeigten keine Veränderungen. Leukozyten blieben konstant, das Hämoglobin zeigte eine geringe Abnahme. Im Harn fanden sich gelegentlich Spuren von Eiweiß. Auch bei Hund und Katze waren bis zu 10 intramuskuläre Injektionen von 0,5 g/kg gut verträglich.

Allgemein kann man sagen, daß die genannten und in der Therapie hauptsächlich verwendung findenden Sulfonamide sich durch eine besonders gute Verträglichkeit auszeichnen.

Rosenthal stellte fest, daß die akute toxische Wirkung des P.A. vollkommen reversibel ist und daß die Tiere, die die akuten toxischen Wirkungen überstehen, vollkommen genesen. Die schwersten pathologischen Veränderungen, die wir bei tödlichen Dosen von Pronto il rubrum, P.A. und Uliron Präparaten beobachteten, waren herdförmige Lebernekrosen, aber immer nur bei einzelnen Tieren. Niemals mit Regelmäßigkeit bei allen Tieren, die gleich hohe Dosen erhalten hatten. Bei der Beurteilung, ob diese Veränderungen die Folgen der Verabreichung der Medikamente sind, muß man sehr vorsichtig sein, da ähnliche Veränderungen nicht selten spontan zu finden sind. In der Niere sahen wir nur hin und wieder nach der Verabreichung von P.A. und den Disulfonamiden einzelne Zylinder in den Harnkanälchen und geringe Epithelschädigungen, nur selten auch einmal interstitielle Infiltrate. Auch Marfanil in sehr hohen Dosen kann zu einer Epithelschädigung an den Harnkanälchen führen, Glomerulusveränderungen habe ich nicht beobachtet. Bei Prontosil rubrum Verabreichung wird der Farbstoff in den Harnkanälchen abgeschieden; bei sehr hohen Dosen sieht man auch gefärbte Zylinder in den Kanälchen und einzelne geschädigte Epithelien. Wurden die Medikamente beim Auftreten von Eiweiß im Urin ausgesetzt, so waren die Nierenepithelveränderungen reversibel. Hawking beobachtete nach toxischen Dosen von P.A. bei Kaninchen und Katzen leichte Degenerationserscheinungen an den Nervenzellen. Bei Tieren, die starben, Hagemann sah Hämosiderinvermehrung in der Milz und vermehrt eosinophile Zellen im Knochenmark. Geiling und Cannon sowie Marshall und Mitarbeiter fanden nach Verabreichung von P.A. an Hunde und Ratten keine bemerkenswerten histologischen Verände-

rungen Nach Verabreichung von Sulfapyridin sahen einige Autoren im Experiment Nierenbecken und Blasensteine und damit im Zusammenhang stehende Schädigungen der Niere und Blase Bisweilen waren die Steine so groß, daß sie die Ureteren verschlossen und es zu einer Hydronephrose und Uramie kam (Gross, Cooper, Lewis, Antopol und Robinson) Ein Kaninchen, dem wir im Abstand von 2 Stunden 3mal 1 g Sulfapyridin pro Kilogramm Körpergewicht verabreichten, zeigte nach 24 Stunden Blutharnen und ging nach 72 Stunden ein Der höchste erreichte Blutwert an SP betrug 60 mg%, was nicht die Regel ist Bei einem analog mit Prontalbin behandelten Tier erreichte der Blutwert dieselbe Höhe, ein abnormer Urinbefund trat nicht auf, und das Tier blieb am Leben Simesen sah nach intraperitonealer Zufuhr von Sulfathiazol bei Ratten (5 g je 100 g) Hamaturie und mikroskopisch dieselben Veränderungen wie nach Sulfapyridingaben in gleichen Mengen Dyke und Mitarbeiter beobachteten bei 6 von 7 mit SP behandelten Affen Hamaturie und Eiweiß im Urin, auch bei einem mit Sulfathiazol behandelten Affen trat eine Nierenschädigung durch Konkrementbildung ein Lehr, Antopol und Churg machten die Beobachtung, daß schon 30 Minuten nach 1 p Injektion Sulfathiazol in den Harnkanälchen ausfiel PA, SP und Sulfamethylthiazol sollen zu keiner derartigen akuten Ausfällung in den Harnkanälchen führen Auch Gross, Cooper und Scott beobachteten die Ausscheidung von Sulfathiazolkristallen in den Harnkanälchen bei Ratten Nach Untersuchungen von Marshall kann das Azetyl Sulfapyridin im Tierexperiment eine merkliche Herabsetzung der Nierenfunktion hervorrufen, gemessen an der Kreatininausscheidung Thaddea und Zoloff haben die verschiedenen Sulfonamide und Sulfone experimentell auf ihre Nieren schädigende Wirkung hin geprüft Mit SP (Eubasin) konnten sie bei Ratten in 70% Steinbildung im Nierenparenchym Nierenbecken Harnleiter und Harnblase erzeugen, während sie durch gleichartige Verabreichung von Marfanil, Prontosil, Tibatin und Albucid keine Steinbildungen erzielten Die Steinbildung in den Harnorganen nach Sulfapyridin war unabhängig von der Höhe der Dosierung und Anwendungsdauer die gebildeten Konkremente waren röntgenologisch nicht darstellbar SP erwies sich sowohl in freier wie auch acetylierter Form als die am schlechtesten lösliche Verbindung, so daß es dadurch zum Auskristallisieren in den Nieren kam Nach STh Darreichung beobachtete von Restorff bei Ratten reichliche Abscheidung des Acetylderivates und dadurch bedingte Nierenschädigungen Die Frage der Porphyrinurie nach Verabreichung von Sulfonamiden ist experimentell von Rimington und Hemmings bei weißen Ratten geprüft worden Sie isolierten aus dem Urin und den Fäzes PA behandelter Tiere Koproporphyrin III zusammen mit kleinen Mengen Porphyrin I, zwischen

therapeutischer Wirkung und Auftreten von Koproporphyrin bestand keine Beziehung

Nelson studierte die histologischen Veränderungen nach Darreichung von P A und Sulfanilyl sulfanilamide (Uliron C), er untersuchte sie an Kaninchen und Hühnern die tödliche Dosis dieser Substanzen erhalten hatten. Die schwersten Veränderungen die er fand waren Verfettungen der Leber und Verfettungen und Hämoglobinvermehrung in der Niere auch in der Milz fand er Zunahme des Eisenpigmentgehaltes. Außerdem erwähnt er hypo bzw hyperplastische Vorgänge im Knochenmark. Restorff fand nach weit über therapeutisch in Frage kommenden Dosen pathologisch anatomisch nachweisbare Leberveränderungen bei Ratten, die man aber deshalb sehr kritisch beurteilen muß, weil sie gerade bei Ratten sehr häufig spontan beobachtet werden. Lehr, Churg und Antopol stellten degenerative Leberveränderungen nach Verabreichung von Sulfamethylthiazol fest. Zentralnervöse Veränderungen die mit der Darreichung der Substanzen im Zusammenhang stehen konnten waren selten sowohl bei Hühnern als auch bei Kaninchen. hingegen fanden sich nach tödlichen Dosen von P A und Sulfanilyl sulfanilamide bei Hühnern mehrfach in peripheren Nerven Zeichen einer Neuritis. Nach Hüllstrung werden die auftretenden Nerven Schäden durch Sulfonamide nicht mehr als periphere Neuritis gedeutet, primär schädigen die Sulfonamide den Vitamin B Stoffwechsel. Nach Untersuchungen von Böszörményi und Mészáros wird die durch S A verursachte periphere Neuritis durch Vitamin B₁ Gaben weitgehend verhütet. Schleusing gelang es nicht, bei mit Uliron vergifteten Hühnern pathologische Veränderungen im Zentralnervensystem und an den peripheren Nerven festzustellen. Beck's Untersuchungen an Tauben die durch große Ulirondosen geschädigt worden waren und Lähmungserscheinungen zeigten ergaben bei der histologischen Untersuchung keine abnormen Befunde im Hirn Rückenmark und an den peripheren Nerven. Gelegentlich konnten wir nach Verabreichung tödlicher Dosen von Sulfonamiden z B Prontosil rubrum Degenerationsercheinungen in der Muskulatur feststellen. Auch von Nelson sind gelegentlich Degenerationen der quergestreiften Muskulatur nach tödlichen Dosen von P A beobachtet worden.

Köhler fand nach 5 Th in Dosen von 0.05 g 2mal täglich — im ganzen 20mal — verabreicht keine Veränderungen in Leber Niere Milz, Gehirn Rückenmark nach Dosen von 0.1 und 0.2 g in analoger Weise fanden sich Verstopfungen der Harnkanälchen durch Kristalle gelegentlich Leberzellverfettungen oder Nekrosen. Hawking fand nach tödlichen i p Gaben von P A Veränderungen an den Vorderhornzellen des Rückenmarkes. Die lokale Aufbringung von P A SP Sola eptazine auf das Gehirn von Kaninchen verursachte

nach Untersuchungen von Russell keine feststellbaren Gewebsveränderungen. Botterell, Carmichael und Cone untersuchten den Einfluß von 500 mg lokal aufgebrachtem P A und S P bei Hirnwunden von Katzen. Sie beobachteten eine geringe lokale Reaktion, keine unerwünschten Nebenwirkungen auf die umgebenden Nervenzellen, Neuroglia oder Markscheiden.

Bieter und Mitarbeiter haben die Einwirkung von P A, S P, Uliron, Sulfathiazol, Sulfamethylthiazol und Sulfaphenylthiazol auf die Nervengewebe von jungen Hühnern im Alter von 8—26 Wochen geprüft. Die per os verabreichten Dosen von 0,5—1,0 g/kg waren sehr hoch und wurden über eine Dauer von 1—2 Wochen gegeben. Obwohl nach Verabreichung von P A die erzielten Blutwerte am aller höchsten waren, zeigte gerade P A die geringsten anatomischen Veränderungen am Nervensystem. Bei S P, Sulfathiazol und den übrigen genannten Verbindungen waren die Veränderungen erheblich stärker. Man fand Schwellung, Fragmentation und Vakuolenbildung im Achsenzylinder und Markschaden der peripheren Nerven im Rückenmark und Gehirn. Die größten Schädigungen der peripheren Nerven verursachte Sulfaphenylthiazol. Die Autoren berichten auch über 2 Fälle von peripherer Neuritis beim Menschen nach Sulfathiazol.

Little sah experimentell nach sehr hohen Sulfonamidgaben vestibuläre Gleichgewichtsstörungen, Spasmen und Neuritiden, bei Menschen Euphorie und Sehstörungen bis zur Neuritis optica und Psychosen sowie Myelitiden, in einem Fall nach S Th. Lateralsklerose. Puhr fütterte 60 ■ schwere 2 Wochen alte Leghornküken 70 Tage lang mit Tagesgaben von 0,33 g/kg P A, S P und anderen Sulfonamiden. Vergiftungserscheinungen äußerten sich in Kontraktur der Zehen, spastisch-klonischem Gang, taumelnder Fortbewegung unter Beteiligung von Flügelbewegungen, Abmagerung und Bewegungsunlust. Im Ischiadikus der erkrankten Tiere fanden sich keine pathologischen Veränderungen, hingegen wies das Rückenmark in den Seitensträngen, weniger in den Vorder- und Hintersträngen erhebliche Schwellungen und Zerfallsercheinungen in der Marksubstanz auf.

1 g P A übt bei Aufbringen auf den Nervus ischiadicus des Kaninchens keine schädigende Wirkung aus, 2 g führten zu Lähmungserscheinungen (Holmes und Medawar).

Marshall und seine Mitarbeiter haben berichtet, daß große Dosen von P A an Hunde verabreicht, eine vorübergehende Azidose erzeugten, gelegentlich traten auch Hyperpnoe und andere vorübergehende Störungen der Atmung auf. Ähnliche Beobachtungen machten Hartmann, Perley und Barnett sowie Southworth am Menschen. Locke, Main und Mellon nehmen an, daß die Ursache der Azidosis nach hohen S A Gaben in einer Inaktivierung der Karboan-

hydrae (Freiwerden von Kohlendioxid) zu suchen ist Greisheimer, Hufkesbrink und Magelhaes prüften bei hungernden Ratten den Einfluß von SA auf die Blutzuckerwerte. Bei 18 Stunden hungernden Ratten von 100—125 g Körpergewicht betrug er durchschnittlich 64 mg%. 3 Stunden nach peroraler Darreichung von 35 ccm 10% Glukolösung pro 100 g ergab sich bei diesen Tieren ein Blutzuckerwert von 81 mg% und ein Leberglykogengehalt von 16%. Nach SA-Behandlung war der Blutwert 89 mg% und der Glykogengehalt der Leber 229%. Bei Hyperglykämie wird der Blutzuckerwert durch Sulfonamide gesenkt (Lavagnone). Chu und Hastings untersuchten den Verbrauch von Sauerstoff unter der Einwirkung von PA ohne einen Einfluß zu beobachten. Nach den Untersuchungen von Harris und Klein haben Konzentrationen bis zu 200 mg% PA keinen störenden Einfluß auf die aerobe und anaerobe Gewebsatmung. Mulli und Lives haben experimentell näher verfolgt, ob die Sulfonamide in die intrazellulären Oxidationen des Wirtsorganismus eingreifen, indem sie in der Warburgapparatur die Gewebsatmung von Leber, Herz und Zwerchfell schnitten verschiedener Tiere in Anwesenheit von Sulfonamiden prüften. Hierbei zeigte sich, daß im Gegensatz zur gewöhnlichen Muskulatur die Gewebsatmung des Zwerchfells im besonderen Ausmaß gehemmt wird. Die Tatsache ist deshalb bemerkenswert, weil das Zwerchfell besonders über die gelben Fermente atmet und die beobachtete Störung so auf einen Zusammenhang der Sulfonamidwirkung mit dem Vitamin B-Komplex hindeutet, was auch Engelhardt und Hüllstrung vermuten. Es ist in Erwägung gezogen worden, durch Gaben von Leberextrakten die Bestandteile der Vitamin B-Komplexe enthalten resp. durch Gaben von Vitamin B die unerwünschten Nebenwirkungen, die gelegentlich nach hohen SA-Gaben auftreten, zu bekämpfen. Doughty hat für diesen Zweck Verabreichung von Nikotinsäure empfohlen. Bei täglich mit 0,5 g PA gefütterten Hunden nahm das CO_2 -Bindungsvermögen des Blutes ab, bei Zugabe von 0,5 g NH_4HCO_3 blieb es normal (McChesney, Sprague und Marshall). Supniewski und Hano machten auf den Abfall der Körpertemperatur nach Injektionen von PA bei Ratten aufmerksam.

Nach Nicolai wirkt Sulfapyridin direkt dämpfend auf die Höhe des Fieberfiebers. Nach Untersuchungen von Beeson und Janeway verursachten intravenöse Injektionen von 0,5 g SP beim Kaninchen eine deutliche Temperatursenkung. Sulfathiazol war schwächer wirksam. Die gleichen Dosen senkten künstliches durch Typhusvaccine erzeugtes Fieber. Auch hierbei wirkte SP stärker. Azetylsulfanilamid war per os oder intravenös verabreicht ohne Einfluß auf die Körpertemperatur. Azetylsulfapyridin und Azetylsulfathiazol senkten die Körpertemperatur nur bei intravenöser Darreichung, er

nach Untersuchungen von Russell keine feststellbaren Gewebsveränderungen. Botterell, Carmichael und Cone untersuchten den Einfluß von 500 mg lokal aufgebrachtem P A und S P bei Hirnwunden von Katzen. Sie beobachteten eine geringe lokale Reaktion, keine unerwünschten Nebenwirkungen auf die umgebenden Nervenzellen, Neuroglia oder Markscheiden.

Bieter und Mitarbeiter haben die Einwirkung von P A, S P, Uhron, Sulfathiazol, Sulfamethylthiazol und Sulfaphenylthiazol auf die Nervengewebe von jungen Hühnern im Alter von 8—26 Wochen geprüft. Die per os verabreichten Dosen von 0,5—1,0 g/kg waren sehr hoch und wurden über eine Dauer von 1—2 Wochen gegeben. Obwohl nach Verabreichung von P A die erzielten Blutwerte am aller höchsten waren, zeigte gerade P A die geringsten anatomischen Veränderungen am Nervensystem. Bei S P, Sulfathiazol und den übrigen genannten Verbindungen waren die Veränderungen erheblich stärker. Man fand Schwellung, Fragmentation und Vakuolenbildung im Achsenzylinder und Markschaden der peripheren Nerven im Rückenmark und Gehirn. Die größten Schädigungen der peripheren Nerven verursachte Sulfaphenylthiazol. Die Autoren berichten auch über 2 Fälle von peripherer Neuritis beim Menschen nach Sulfathiazol.

Little sah experimentell nach sehr hohen Sulfonamidgaben vestibuläre Gleichgewichtsstörungen, Spasmen und Neuritiden, bei Menschen Euphorie und Sehstörungen bis zur Neuritis optica und Psychosen sowie Myelitiden, in einem Fall nach 2 Th. Lateralsklerose. Puhr fütterte 60 g schwere 2 Wochen alte Leghornküken 70 Tage lang mit Tagesgaben von 0,33 g/kg P A, S P und anderen Sulfonamiden. Vergiftungserscheinungen äußerten sich in Kontraktur der Zehen, spastisch-ataktischem Gang, taumelnder Fortbewegung unter Beteiligung von Flügelbewegungen, Abmagerung und Bewegungsunlust. Im Ischiadikus der erkrankten Tiere fanden sich keine pathologischen Veränderungen, hingegen wies das Rückenmark in den Seitensträngen, weniger in den Vorder- und Hintersträngen erhebliche Schwellungen und Zerfallserscheinungen in der Marksubstanz auf.

1 g P A übt bei Aufbringen auf den Nervus ischiadicus des Kaninchens keine schädigende Wirkung aus, 2 g führten zu Lähmungserscheinungen (Holmes und Medawar).

Marshall und seine Mitarbeiter haben berichtet, daß große Dosen von P A, an Hunde verabreicht, eine vorübergehende Azidose erzeugten, gelegentlich traten auch Hyperpnoe und andere vorübergehende Störungen der Atmung auf. Ähnliche Beobachtungen machten Hartmann, Perley und Barnett sowie Southworth am Menschen. Locke, Main und Mellon nehmen an, daß die Ursache der Azidosis nach hohen S A Gaben in einer Inaktivierung der Karboan-

hydrase (Freiwerden von Kohlendioxid) zu suchen ist Greisheimer, Hafkesbring und Magelhaes prüften bei hungernden Ratten den Einfluß von SA auf die Blutzuckerwerte. Bei 18 Stunden hungernden Ratten von 100—125 g Körpergewicht betrug er durchschnittlich 64 mg%. 3 Stunden nach peroraler Darreichung von 3,5 ccm 10% Glukoselösung pro 100 g ergab sich bei den Tieren ein Blutzuckerwert von 81 mg% und ein Leberglykogengehalt von 1,6%. Nach SA-Behandlung war der Blutwert 89 mg% und der Glykogengehalt der Leber 2,29%. Bei Hyperglykämie wird der Blutzuckerwert durch Sulfonamide gesenkt (Lavagnone). Chu und Hastings untersuchten den Verbrauch von Sauerstoff unter der Einwirkung von PA, ohne einen Einfluß zu beobachten. Nach den Untersuchungen von Harris und Klein haben Konzentrationen bis zu 200 mg% PA keinen störenden Einfluß auf die aerobe und anaerobe Gewebsatmung. Mull und Liver haben experimentell näher verfolgt, ob die Sulfonamide in die intrazellulären Oxidationen des Wirtsorganismus eingreifen, indem sie in der Warburgapparatur die Gewebsatmung von Leber, Herz und Zwerchfell schnitten verschiedener Tiere in Anwesenheit von Sulfonamiden prüften. Hierbei zeigte sich, daß im Gegensatz zur gewöhnlichen Muskulatur die Gewebsatmung des Zwerchfells im besonderen Ausmaß gehemmt wird. Die Tatsache ist deshalb bemerkenswert, weil das Zwerchfell besonders über die gelben Fermente atmet und die beobachtete Störung so auf einen Zusammenhang der Sulfonamidwirkung mit dem Vitamin B Komplex hindeutet, was auch Engelhardt und Hüllstrung vermuten. Es ist in Erwägung gezogen worden, durch Gaben von Leberextrakten die Bestandteile der Vitamin B Komplexe enthalten, resp. durch Gaben von Vitamin B die unerwünschten Nebenwirkungen, die gelegentlich nach hohen SA-Gaben auftreten, zu bekämpfen. Doughty hat für diesen Zweck Verabreichung von Nikotinsäure empfohlen. Bei täglich mit 0,5 g PA gefütterten Hunden nahm das CO₂-Bindungsvermögen des Blutes ab; bei Zugabe von 0,5 g NaHCO₃ blieb es normal (McChesney, Sprague und Marshall). Supniewski und Hano machten auf den Abfall der Körpertemperatur nach Injektionen von PA bei Ratten aufmerksam.

Nach Nicolai wirkt Sulfapyridin direkt dämpfend auf die Höhe des Pyrifertiebers. Nach Untersuchungen von Meeson und Janewitz verursachten intravenöse Injektionen von 0,5 g SP beim Kaninchen eine deutliche Temperatursenkung. Sulfathiazol war schwächer wirksam. Die gleichen Dosen wirkten künstliches durch Typhusvakzine erzeugtes Fieber, auch hierbei wirkte SP stärker. Azetylsulfanilamid war per os oder intravenös verabreicht ohne Einfluß auf die Körpertemperatur, Azetylsulfapyridin und Azetylsulfathiazol senkten die Körpertemperatur nur bei intravenöser Darreichung. Er

nach Untersuchungen von Russell keine feststellbaren Gewebsveränderungen. Botterell, Carmichael und Cone untersuchten den Einfluß von 500 mg lokal aufgebrachtem P A und S P bei Hirnwunden von Katzen. Sie beobachteten eine geringe lokale Reaktion, keine unerwünschten Nebenwirkungen auf die umgebenden Nervenzellen Neuroglia oder Markscheiden.

Bieter und Mitarbeiter haben die Einwirkung von P A, S P, Uliron, Sulfathiazol, Sulfamethylthiazol und Sulfaphenylthiazol auf die Nervengewebe von jungen Hühnern im Alter von 8—26 Wochen geprüft. Die per os verabreichten Dosen von 0,5—1,0 g/kg waren sehr hoch und wurden über eine Dauer von 1—2 Wochen gegeben. Obwohl nach Verabreichung von P A die erzielten Blutwerte am aller höchsten waren, zeigte gerade P A die geringsten anatomischen Veränderungen am Nervensystem. Bei S P, Sulfathiazol und den übrigen genannten Verbindungen waren die Veränderungen erheblich stärker. Man fand Schwellung, Fragmentation und Vakuolenbildung im Achsenzylinder und Markschaden der peripheren Nerven im Rückenmark und Gehirn. Die größten Schädigungen der peripheren Nerven verursachte Sulfaphenylthiazol. Die Autoren berichten auch über 2 Fälle von peripherer Neuritis beim Menschen nach Sulfathiazol.

Little sah experimentell nach sehr hohen Sulfonamidgaben vestibuläre Gleichgewichtsstörungen, Spasmen und Neuritiden, bei Menschen Euphorie und Störungen bis zur Neuritis optica und Psychosen sowie Myelitiden, in einem Fall nach S Th. Lateralsklerose. Puhr fütterte 80 g schwere 2 Wochen alte Leghornhühner 70 Tage lang mit Tagesgaben von 0,33 g/kg P A, S P und anderen Sulfonamiden. Vergiftungserscheinungen äußerten sich in Kontraktur der Zehen, spastisch-klammertischem Gang, taumelnder Fortbewegung unter Beteiligung von Flügelbewegungen, Abmagerung und Bewegungsunlust. Im Ischiadikus der erkrankten Tiere fanden sich keine pathologischen Veränderungen, hingegen wies das Rückenmark in den Seitensträngen, weniger in den Vorder- und Hintersträngen erhebliche Schwellungen und Zerfallserscheinungen in der Marksubstanz auf.

1 g P A übt bei Aufbringen auf den Nervus ischiadicus des Kaninchens keine schädigende Wirkung aus, 3 g führten zu Lahmungserscheinungen (Holmes und Medawar).

Marshall und seine Mitarbeiter haben berichtet, daß große Dosen von P A an Hunde verabreicht eine vorübergehende Azidose erzeugten, gelegentlich traten auch Hyperpnoe und andere vorübergehende Störungen der Atmung auf. Ähnliche Beobachtungen machten Hartmann, Perley und Barnett sowie Southworth am Menschen. Locke, Main und Mellon nehmen an, daß die Ursache der Azidosis nach hohen S A Gaben in einer Inaktivierung der Karboan-

ein Abfall der Erythrozyten und Hämoglobinwerte beobachtet. Bei 10-tägiger Verabreichung der größten Dosis von 2,0 g pro Kilogramm wurde der niedrigste Erythrozytenwert am 12. Tag beobachtet. Nach Aussetzen der Verabreichung erfolgte völlige Erholung. Die Leukozytenzahl stieg mit einem Maximum am 10. Tag an und fiel dann langsam zum Wert der Kontrolltiere ab. In der Zeit vom 3.—10. Tag war die Zahl der Neutrophilen und unreifen Formen vergrößert. Cunnava und Longhitano beobachteten, daß in ihren Versuchen eine 8-tägige Verabreichung von 1 resp. 2 g/kg PA bei Tieren keine nennenswerten Veränderungen des weißen Blutbildes hervorrief. Davis, Harris und Schmeisser verabreichten Ratten über 3 Monate lang tägliche Dosen von 0,5—2,0 g PA in 10% Lösung durch subkutane Injektionen. Dabei zeigte das Blutbild geringe Veränderungen im Sinne einer leichten Anämie. Einer anfänglichen Leukozytose schloß sich nach längerer Zeit eine Leukopenie an. In der Milz einiger Tiere wurde eine Hyperplasie des RES beobachtet; ein haltiges Pigment war in der Milz und den Kupfferchen Sternzellen der Leber etwas vermehrt. In Niere, Nebennieren, Herz, Lungen und Zentralnervensystem wurden nur vereinzelt pathologische Veränderungen gefunden. Ein Teil der pathologischen Veränderungen ist auf die lokale Gewebschädigung an der Injektionsstelle zu beziehen. PA gab Hunden 3 Monate lang Tage dosen von 0,2 resp. 0,4 g PA per os. Außer gelegentlichem Erbrechen und Respirationsstörung wurden äußerlich keine Schädigungen beobachtet. Das Körpergewicht blieb unverändert. Vorübergehend trat Anämie auf. Bei 2 Hunden entwickelte sich eine Leukopenie und relative Lymphozytose. Blutzuckerwerte, Harnbefund und Nierenfunktionsprüfung verliefen normal. Die Sektion ergab keine Besonderheiten. IA dringt rasch in rote Blutzellen ein. SP wird im Plasma in höheren Konzentrationen gefunden als in den roten Blutkörperchen (Hansen). Das zuerst 1940 von Moeschlin beobachtete Auftreten von Innenkörperchen in Erythrozyten wird auf das Auftreten kleiner Methämoglobinmengen bezogen. Sie wurden beobachtet nach PA- und SP-Darreichung bei Mäusen und Kaninchen (Moeschlin, Hurschler). Nach gleichen Dosen von Sulfathiazol konnten Moeschlin und Hurschler das Auftreten der Innenkörperchen nicht beobachten. Nach Untersuchungen von Reinhold, Schwartz, Flippin und Bethlahmy wird Sulfathiazol in menschlichen Blutzellen in geringerer Konzentration aufgenommen als Sulfapyridin.

Nach Neo Uliron Gaben wurden bemerkenswerte Blutbildveränderungen nicht festgestellt (Grünanger).

Hrad kommt auf Grund seiner Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß auch bei der vorgeschriebenen Dosierung von Uliron C eine regelmäßige Kontrolle des Blutbildes nicht nötig scheint, obwohl es

steres etwas stärker als letzteres, beide aber schwächer als die freien Verbindungen

Interessant sind in dieser Hinsicht auch die Ergebnisse von Grundumsatzuntersuchungen die die Leipziger Medizinische Klinik (Schulz) an Patienten mit Lungenentzündungen vor und während der Behandlung eingeleitet hat. Je früher und intensiver die Behandlung einsetzte, um so rascher kehrte der Grundumsatz nach der Entfieberung wieder zur Norm zurück. Die Patienten die hingegen erst spät zur Behandlung kamen, wiesen trotz Rückgang der Temperaturen einen über Wochen erhöhten Grundumsatz auf. Damit ist auch die Meinung die Sulfonamide stellen nur auf die zentralnervöse Steuerung der Wärme regulation wirkende Pharmaka dar, auf neue widerlegt. Man soll die Sulfonamide aber auch nicht wahllos in solchen Fällen anwenden in denen der Organismus wahrscheinlich selbst mit der Infektion fertig wurde. Andererseits darf man bei wirklicher Gefahr einer Allgemeininfektion auch vor hohen Dosen — kurz Zeit verabreicht — nie zurückschrecken, wenn kein Anlaß vorliegt eine besondere Überempfindlichkeit des betreffenden Patienten anzunehmen. Anatomisch bereits ausgebildete Veränderungen können sich naturgemäß nur langsam und nicht schneller als normal zurückbilden. Behandelt man hingegen eine Pneumonie im ersten Krankheitsbeginn mit großen wirksamen Dosen so wird man dadurch in der Lage noch schlagartig die in Entwicklung befindlichen Prozesse zum Stillstand bringen und wesentliche anatomische Veränderungen verhindern können.

Hober beobachtete daß nach Durchstromung der Niere mit 5% haltiger Ringerlösung, der sonst sauer reagierende Urin alkalisch wurde. Die Erscheinung war bei Verwendung der meisten Sulfonamide reversibel. Es wird angenommen, daß diese Reaktion mit einer Hemmung der Fermentwirkung der Kohlensäureanhydrase zusammenhängt.

Sowohl am roten als auch im weißen Blutbild wurden keine bemerkenswerten Veränderungen nach Verabreichung der Prontoil und Uliron Präparate gesehen. So berichten z. B. Hecht sowie Kreutzmann und Carr daß die Verabreichung mittlerer Dosen von Prontoil solubile an Kaninchen über eine Periode von 21 Tagen keine wesentlichen Veränderungen des Blutbildes bedingte. Durch eine mehrere Wochen unhaltende Fütterung von P. A., Sulfapyridin und Diaminodiphenylsulfon konnte Richardson jedoch eine Anämie verbunden mit dem Auftreten von Retikulozyten bei weißen Mäusen hervorrufen, einen ähnlichen Befund erhoben auch Machella und Higgins.

Machella und Higgins verabreichten an Ratten 0,5—2,0 g P. A. pro Kilogramm Körpergewicht bis zur Dauer von 2 Monaten. Es wurde

ein Abfall der Erythrozyten und Hämoglobinwerte beobachtet. Bei 10-tägiger Verabreichung der größten Dosis von 2,0 g pro Kilogramm wurde der niedrigste Erythrozytenwert am 12. Tag beobachtet. Nach Aufsetzen der Verabreichung erfolgte völlige Erholung. Die Leukozytenzahl stieg mit einem Maximum am 10. Tag an und fiel dann langsam zum Wert der Kontrolltiere ab. In der Zeit vom 3.—10. Tag war die Zahl der Neutrophilen und unreifen Formen vergrößert. Grünwald und Longhitano beobachteten, daß in ihren Versuchen eine ständige Verabreichung von 1 resp. 2 g/kg P.A. bei Tieren keine nennenswerten Veränderungen des weißen Blutbildes hervorrief. Davis, Harris und Schmeisser verabreichten Ratten über 3 Monate lang tägliche Dosen von 0,5—2,0 g P.A. in 10% Lösung durch subkutane Injektionen. Dabei zeigte das Blutbild geringe Veränderungen im Sinne einer leichten Anämie. Finer, anfänglichen Leukozytose schloß sich nach längerer Zeit eine Leukopenie an. In der Milz einiger Tiere wurde eine Hyperplazie des RES beobachtet; ein eisenhaltiges Pigment war in der Milz und den kupferfarbenen Sternzellen der Leber etwas vermehrt. In Niere, Nervenmark, Herz, Lungen und Zentralnervensystem wurden nur vereinzelt pathologische Veränderungen gefunden. Ein Teil der pathologischen Veränderungen ist auf die lokale Gewebschädigung in der Injektionsstelle zu beziehen. P.A. gab Hunden 3 Monate lang Tagesdosen von 0,2 resp. 0,4 g P.A. per os. Außer gelegentlichem Erbrechen und Respirationsstörung wurden äußerlich keine Schädigungen beobachtet. Das Körpergewicht blieb unverändert. Vorübergehend trat Anämie auf. Bei 2 Hunden entwickelte sich eine Leukopenie und relative Lymphozytose. Blutzuckerwerte, Hirnbefund und Nierenfunktionsprüfung verhielten normal. Die Sektion ergab keine Besonderheiten. P.A. dringt in rote Blutzellen ein. SP wird im Plasma in höheren Konzentrationen gefunden als in den roten Blutkörperchen (Hansen). Das zuerst 1940 von Moeschlin beobachtete Auftreten von Innenkörperchen in Erythrozyten wird auf das Auftreten kleiner Methämoglobinmengen bezogen. Sie wurden beobachtet nach P.A. und SP-Verabreichung bei Mäusen und Kaninchen (Moeschlin, Hurschler). Nach gleichen Dosen von Sulfathiazol konnten Moeschlin und Hurschler das Auftreten der Innenkörperchen nicht beobachten. Auch Untersuchungen von Reinhold, Schwartz, Flippin und Bethelheim wird Sulfathiazol in menschlichen Blutzellen in geringerer Konzentration aufgenommen als Sulfapyridin.

Nach Neo Ulron Gaben wurden bemerkenswerte Blutbildveränderungen nicht festgestellt (Grünanger).

Hrad kommt auf Grund seiner Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß auch bei der vorgeschriebenen Dosierung von Ulron eine regelmäßige Kontrolle des Blutbildes nicht notwendig scheint, obwohl e

amidazoprotein Die einfachen Sulfonamidverbindungen hatten keine Antikörperwirkung

Um eine lokale und allgemeine Verträglichkeit einer 25%igen Amonal A Lösung zu prüfen, erhielten Ratten pro 100 g Körpergewicht jeweils 1 ccm dieser Lösung an beiden Hinterschchenkeln injiziert Der 25%igen Amonal A Lösung wurden auf 5 ccm 5 Tropfen Tusche zugesetzt, um die Injektionsstelle zu kennzeichnen, je 2 Tiere wurden nach 24 Stunden 48 Stunden, 8 Tagen und 14 Tagen histologisch untersucht

24 Stunden nach der Injektion fand sich eine geringe leukozytäre Reaktion am Rande des Stichkanals, keine nekrotischen Muskelfasern Auch die Organe Milz Leber, Niere, Herz und Lungen zeigten keine Veränderungen 48 Stunden nach der Infektion boten die untersuchten Tiere ebenfalls keinen abweichenden Befund ■ und 14 Tage nach der Injektion ist der Stichkanal nur noch durch tusche gespeicherte Histiozyten nachweisbar Auch an den inneren Organen keine Veränderungen

Außerdem erhielten je 4 Tiere 10mal 1 ccm 25%ige Amonal A Lösung in den rechten und linken Hinterchenkel intramuskulär injiziert, und zwar jeden 2 Tag Auch bei diesen wiederholten Injektionen traten keine wesentlich stärkeren Entzündungserscheinungen auf Am Schluß der 10maligen Behandlung zeigten sich in der Muskulatur teilweise von Granulationsgewebe umgebene Hohlräume, die Öl enthielten Auch bei den 4 Wochen nach Abschluß der Behandlung getöteten Tieren fanden sich ölhaltige Hohlräume in der Muskulatur die nur von einem schmalen Bindegewebsaum umgeben waren keine stärkeren Entzündungserscheinungen Ratten die pro 100 g täglich 2 ccm 25%ige Amonal A Lösung subkutan erhielten, gingen zum Teil schon vor der 10. Injektion spontan ein Es fand sich in der Leber geringgradige Verfettung ebenso in der Herzmuskulatur, Milz reduzierte Follikel Lungen emphysematös Von der 10%igen Amonal-Lösung bleiben 2 ccm sowohl nach subkutaner als auch intraperitonealer Darreichung ohne schädliche Folgen

Sowohl von Ratten als auch von Mäusen werden als Mindestdosis 2 g der reinen Substanz Amonal A subkutan oder intramuskulär verabreicht, vertragen Bei Mäusen konnte man in öligen Lösungen zum Teil bis 5–10 g/kg verabreichen ohne daß die Tiere in die enormen Dosen zugrunde gingen Auch bei Katzen und Kaninchen, die jeweils 5 ccm einer 10%igen 25%igen ja sogar 50%igen Amonal A Lösung in Öl intramuskulär injiziert erhielten, also 0,5 g bzw 1,25 g bzw 2,5 g/kg der reinen Substanz, blieb das Verhalten der Tiere normal Es zeigte sich keine Störung des Allgemeinbefindens keine Gewichtsabnahme kein Auftreten von Eiweiß im Urin Auch bei anderen Versuchstieren Katze Hund Huhn war die Verträglichkeit

gut o zeigten Hühner die 10 Tage lang 1 ccm der 50%igen Amonal A Lösung intramuskulär in den Brustmuskeln injiziert erhielten außer einer vorübergehenden leichten Cyanose des Halses keine Störungen ihres Befindens. Pharmakologisch erwies sich nach den Untersuchungen von Hecht das Amonal A als weitgehend indifferent. Peroral ist die Verträglichkeit nach unseren Erfahrungen wechselnd und meist nicht so gut wie bei subkutaner oder intramuskulärer Darreichung, was wahr scheinlich auf verschiedene Resorptionsbedingungen zurückzuführen ist. Jedoch gibt es auch in der Amonalreihe für die orale Darreichung geeignete Substanzen von denen, in Wasser oder Ölsuspension 2 g/kg von Mäusen vertragen werden.

Sulfapyrimidin erlangte zuerst in Amerika eine praktische Bedeutung in der Klinik unter der Bezeichnung Sulfadiazine. In Deutschland wurde es als Pyrimal und Delenal bekannt. Ob es in irgendeiner Richtung in der Klinik eine eindeutige Überlegenheit gegenüber den schon bekannten Sulfonamiden besitzt ist bis heute noch nicht festgestellt. Auf Grund der experimentellen Befunde scheint die Anwendung des Sulfapyrimidins bei schweren Streptokokken Infektionen bei denen die orale Darreichung anderer Sulfonamide nicht mehr zum Ziel führt angezeigt. Nach Feinstein ist es bei Mäusen und Affen weniger toxisch als SP und wird nach oralen Gaben rasch resorbiert und wenig azetyliert. Auf g/kg Maus berechnet heftet in der Verträglichkeit von SP, STh und Sulfapyrimidin praktisch kein Unterschied. Wird die LD 50 die für 50% der Mäuse letale Dosis auf Blutkonzentrationen bezogen, so ergeben sich für Sulfapyrimidin Vorteile. Es kann eine Konzentration von 170 mg% erreicht werden bei STh von 80 mg% bei SP von 65 mg%. Der bei diesen Tieren und Kaninchen erreichte Blutspiegel soll länger konstant bleiben als nach Verabreichung von SP und STh. Die Verteilung im Körper soll ähnlich wie bei STh sein in der Niere jedoch nicht höher als im Blut. In dieser Beziehung ähnelt es mehr dem PA als dem SP und STh. Beim Menschen soll der Blutspiegel nach oraler Gabe höher steigen als bei den anderen Sulfonamiden in entsprechenden Dosen. Ausgeschieden wird es etwas langsamer aber fast vollkommen im Urin. Ein Drittel der Gesamtmenge in gebundener Form. In Exsudaten erreicht etwa denselben Spiegel wie im Blut. Im Liquor wurden zwei Drittel Blutwertes erreicht.

Nach intraperitonealer Verabreichung von Sulfapyrimidin war die Resorption langsamer als bei oraler Darreichung. Nach oraler Darreichung wurde der höchste Blutspiegel 3—6 Stunden nach Verabreichung erreicht (Sadash, Trendway) bei intraperitonealer Verabreichung nach 12—36 Stunden während nach i.p. Darreichung von PA der höchste Blutspiegel schon 4 Stunden später erreicht wird (Jackson und Collier). Mit 10 g Sulfapyrimidin (sulfadiazine) i.p.

erzielt man wirksame Blutwerte für eine Dauer von 48 Stunden, mit 20 g über 84 Stunden und mit 25 g über 96 Stunden (Ryan, Bauman, Mulholland). Nach hohen Dosen treten sowohl experimentell als auch beim Menschen ähnlich wie nach Verabreichung von SP und STh Konkrementbildungen in der Niere auf (Bradford und Shaffer, Gross und Lewis u. a.). Als Vorzüge des Sulfapyrimidin loben Feinstone und Mitarbeiter, daß eine höhere Blutkonzentration erreicht werden kann, ohne daß toxische Nebenwirkungen (Nausea, Erbrechen) auftreten, ferner die langsamere Acetylierung und damit Überführung in eine weniger wirksame Form Sulfapyrimidin (Sulfadiazine) geht nach Untersuchungen von Speert bei oraler Gabe nur in geringer Menge auf den Foetus über, reichlicher bei intravenöser Verabreichung in die Mutter, Schädigungen des Foetus wurden nicht beobachtet. Die methylierten Sulfapyrimidinderivate zeichnen sich nach den Untersuchungen von McCartney durch eine besonders gute Löslichkeit aus.

Löslichkeit in mg pro 100 ccm	pH 5.5	pH 6.5	pH 7.5
Sulfathiazol	95.0	103.0	192.0
Acethyl Sulfathiazol	5.8	6.0	25.1
Sulfapyrimidin	18.0	20.0	51.5
Acethyl Sulfapyrimidin	25.5	43.0	248.0
Sulfadimethylpyrimidin	191.0	209.0	297.0
Acethyl Sulfadimethylpyrimidin (7—20 mal löslicher als Acethyl Sulfathiazol)	115.0	117.0	176.0

Durch die gute Löslichkeit soll bei diesen gut wasserlöslichen Verbindungen die Gefahr der Konkrementbildung in den Nieren, wie sie nach hohen Gaben von SP, STh und Sulfapyrimidin beobachtet wurde, gebannt sein.

Nach Untersuchungen von Martin, Fisher und Thompson läßt sich die akute Toxizität der verschiedenen Sulfonamide PA, SP, STh durch Verabreichung von entgiftenden Agentien wie Cystin, Ascorbinsäure u. a. erheblich reduzieren.

Literatur

- Aiazzi und Mancini: Sulfonamidici Firenze Vallecchi Editore 1940
 Antopol und Robinson: Proc. Soc. exper. Biol. u. Med. 40: 498 (1939)
 Arneft: Münch. med. Wschr. 1942: 1098
 Axelrod, Gross, Bosse und Swingle: Journ. of biol. Chem. 148: 721 (1943)
 Bauer: Rosenthal Public Health Report 1938: 40
 Barber: Brit. med. Journ. 1937: 774
 Barlow: Proc. Soc. exper. Biol. u. Med. 37: 315 (1937)
 Beck: Klin. Wschr. 1939: 1416

- Beeson und Janeway Amer J med Sci 200 632 (1940)
 Bieter Baker Beaton Shaffer Sury Orr J amer med Assoc
 116 2231 (1941)
 Böszörményi und Mészáros Wien med Klin 890 (1943)
 Botterell Carmichael, Cone Journ Neurol Psychiatr (London) 4,
 163 (1941)
 Bradford Shaffer Journ Amer med Assoc 119 316 (1942)
 Braun Arch f Derm u. Syph 183 414 (1940)
 Cannata und Longhitano Bull Soc Ital Biol sper 111 597 (1941)
 Chu und Hastings J of Pharmacol 63 388 (1938)
 Davis Harris und Schmeißer Labor u Clin Med 25 1063 (1941)
 Doughty J amer med. Assoc 114 (1940) 8 756
 Dyke Quart. J Pharm u. Pharmacol 10 319 (1937)
 Dyle Greep Rake und McKee Proc Soc exper Biol u Med 42 410
 (1939)
 Enders Arch f exp Path u Pharm 201 366 (1943)
 Engelhardt und Hüllstrung Klin Wschr 1939 774
 Feinstone Long und Bliss Bull Hopkins Ho p 62 563 (1938) 67 427
 (1940)
 Finland J amer med Assoc 116 9641 (1941)
 Frankland Brit. med. Journ 1941 33
 Geiling und Cannon J amer med Assoc 111 919 (1938)
 Glaubach Proc Soc exper Biol u. Med 42 325 (1939)
 Greisheimer Hafkesbring und Magelhaes Amer J Physiol 129 371
 (1940)
 Gross und Lewis Proc Soc exp Biol u. Med 47 408 (1941)
 Gross Cooper und Scott Urol u. Cutan Rev 44 205 (1940)
 Gross Cooper und Lewis Proc Soc exper Biol u. Med 40 448 (1939)
 Grünanger Untersuchungen über das Blutbild nach Neo Ultron Dissert
 Leipzig 1941
 Hagemann Proc Soc exper Biol u. Med 37 119 (1937)
 Halpern und Mayer Presse méd 1937 747
 Hansen Journ Lab Clin Med. Bd 2, 669 (1940)
 Harris und Klein Proc Soc exper Biol u. Med 38 78 (1938)
 Hartmann Perley und Barnett Amer J med Sci 112 518 (1939)
 Hawking Lancet 1937 II 1019
 Hecht Dermat. Wochenschrift 106 761 (1938)
 Heubner Klin Wschr 1940 265 1941 137 D M W 1943 385
 Höber Proc Soc exp Biol u. Med. 49 87 (1940)
 Holmes Medwar Lancet 243 334 (1942)
 Hrad Dermat Wschr 48 1018 (1940)
 Hüllstrung Arch. f Dermat 1941 607
 Hurschler Arch f exper Path 1941 438
 Jackson und Collier J A. M. A. 118 194 (1941)
 James Biochem J 34 648—658 (1940)
 Jentzer und Calame Schweiz med Wschr 72 779 (1942) und 73
 601 (1943)
 Kallner Acta med Scand Suppl 130 1—110 (1942)
 Key und Frankel Amer J Surg 113 284—293 (1941)
 Kiese und Seipelt Arch. f exp Path und Pharm 200 648 (1943)
 Kreutzmann und Carr Proc Soc exper Biol u. Med 38 19 (1938)
 Kuhlendahl Dtsch. Mil Arzt. 1942 66
 Kohler Journ Lab Clin Med. 27 1043 (1942)
 Lavagnone Settimana Med (Palermo) 19 1941
 Dom k d H gler Ch m th p 3 A H g

- Laves Klin Wschr 1940 791
 Lehr, Antopol und Churg Science (N Y) 92 434 (1940) Proc of Soc exp Biol a Med 45 447 (1940)
 Lehr, Antopol Proc Soc exp Biol a Med 45 25 (1941) und Archiv Path 1941 592
 Lemberg Biochem J 29 1322 (1935)
 Lewin Amer J Cancer 34 431 (1938)
 Little J A M A 119 467 (1942)
 Locke Main und Mellon Science Bd 88, 620 (1938) Science 70 66 (1941)
 Locke und Schlesinger Proc Soc exper Biol a Med 46 79 (1941)
 Long J amer med Assoc 114 870 (1940)
 Long Haviland und Edwards Proc Soc exper Biol a Med 43 238 (1940)
 — — — und Bliss J amer med Assoc 115 364 (1940)
 — und Bliss The clinical use of sulfonamide New York: Macmillan Comp 1939
 McChesney Sprague Marshall Journ Lab Clin Med 26 1154 (1941)
 McCartney Lancet 1942 I 639
 Machella und Higgins Amer J med Sci 198 804 (1939), 199 157 (1940)
 — Proc Staff Mayo Clin 14 183 (1939)
 Marshall Physiologic Rev 19 240 (1939)
 — Cutting und Emerson J amer med Assoc 110 252 (1938) Physiologic Rev 19 240 (1939)
 — und Litchfield J of Pharmacol 67 454 (1939)
 Martin Fisher und Thompson Archiv f Intern Med 69 662 (1942)
 Moeschlin Schweiz med Wschr 1940 786 1941 789
 Molitor und Robinson J of Pharmacol 65 405 (1939)
 Naoyasu Sato Okoyama Igakkaï Zasshi (jap) 52 2846 (1940) ref Chem. Zbl 1941 1986
 Nelson U S Health Rep 54 106 (1939)
 Nicolai Münch med Wschr 1941 785
 Oelkers und Wanowius Klin Wschr 1942 752
 P An China med J 56 111 (1939)
 Puhr Schweiz med Wschr 1942 761
 Raiziss Severac Moetsch und Clemence Proc Soc exper Biol a Med 42 12 (1939)
 Raiziss und Severac J Chemotherapy 14, 91 (1938)
 Rake Geoffrey van Dyke und Corwin Amer med J Sci 200 353 (1940)
 Reinhold Schwartz Flippin und Bethiahy Proc Soc exper Biol a Med 45 317 (1940)
 Restorff Naunyn Schmiedebergs Archiv für exp Path u Pharm 200 195 (1942)
 Richardson J of Pharmacol 67 429 (1939) u 70 370 (1940) 71 203 (1941)
 Rimington und Hemmings Lancet 1938 I 770
 Rosenthal Publ Health Rep 54 95 (1939)
 Russell Lancet 239 100 (1940)
 Ryan Bauman Mulholland J A M A 119 484 (1942)
 Sadusk Hirsfeld Seymour Yale J Biol Med 13 351 und 539 (1941)
 Sadusk und Tredway Yale Journ Biol a Med 38 539 (1941)
 Saecker Fortschr d Therapie 1942 287
 Schulz Med Welt 1942 1015
 Simesen Arch f exper Path 197 429 (1941)
 Southworth und White Proc Soc exper Biol a Med 36 58 (1937)

- Staub Schweiz med Wschr 1943 369
 Supniewski und Hano Bull Acad polonaise 99 (1936)
 Svartz und Kallner Nord. Med 8 1935 (1940)
 Thaddea und Zoloff Arch. f exp Path. u Pharm 202 249 (1943)
 Speert Amer Journ Obst. a. Gyn 45 200 (1943)
 Walker und van Dyke J of Pharmacol 71 138 (1941)
 Wedum Proc. Soc exper Biol a. Med 45 218 (1940)
 Werth Dermat. Wschr 115 1012 (1943)
 Wheeler und Plummer J A M A 119 55 (1942)
 Zamecnik und Koletsky Proc Soc exper Biol a. Med 391 (1939)
 Zenner Arch f Derm 183 156 (1942)

XI Chemotherapie weiterer bakterieller Infektionen und Virusinfektionen

Es sei noch kurz auf einige andere Infektionen hingewiesen bei denen sich die Sulfonamide in der Praxis bewährten, experimentell gesicherte Unterlagen aber nicht in dem Maße vorhanden sind wie bei Infektionen mit Streptokokken, Staphylokokken Gonokokken Meningokokken Pneumokokken und den Gasbrandkeimen oder bei denen umgekehrt experimentelle Befunde über eine Wirkung vorliegen, aber die Bestätigungen der Klinik noch fehlen. In erster Linie sei auf die guten klinischen Erfolge mit Prontosil bei den Kolinfektionen des Harntraktes hingewiesen, insbesondere bei Zystitis, Pyelitis, Pyelonephritis Prostatitis. Auch bei anderen Infektionen nicht nur denen des Urogenitaltraktes sind Erfolge berichtet, so gegenüber Infektionen mit Proteus Koli Aerobacter aerogenes. Die Wirkung auf Kolibazillen und Proteus läßt sich allerdings nur schwer im Tierversuch aber mit der Plattenmethode in ähnlicher Weise demonstrieren wie gegenüber Streptokokken Pneumokokken usw. Im Tierexperiment sind überzeugende Beweise für eine Wirkung bei Kolibazillen nicht zu erzielen da die Kolibazillen für die meisten Tierarten keine ausreichende Pathogenität besitzen. Cooper Gross und Lewis sahen bei Mäusen die mit 100fach tödlichen Dosen bestimmter Kolistämme intraperitoneal infiziert worden waren eine Wirkung auch gegenüber Proteusinfektionen war experimentell eine Wirkung nachweisbar, hingegen nicht bei Pyococcuseinfektionen. White Litchfield und Marshall fanden bei experimentellen Coli Infektionen S Th und Sulfapyrimidin wirksamer als PA. Donovanick und Henderson konnten durch Behandlung mit Prontalbin 70% der mit virulenten Colibazillen infizierten Mäuse retten mit Sulfacetimid (Paraaminobenzolsulfonylacetylimid) sollen die Heilergebnisse noch besser gewesen sein. Von manchen Autoren wird angegeben daß die Wirkung der Sulfonamide im alkalischen Urin besser ist als im sauren, weshalb die gleichzeitige Verabreichung von Bikarbonat empfohlen wird.

Gegenüber den Erregern der Bangschen Krankheit konnten experimentell gewisse Anhaltspunkte für eine Wirkung erbracht werden. Im Plattenversuch war eine Hemmung des Bang Bazillenwachstums nachweisbar. In unseren Versuchen an mit Bang Bazillen infizierten Mäusen waren die erzielten Erfolge im Vergleich zur Streptokokkeninfektion jedoch auch nur gering, relativ gut nach Tibatinverabreichung. Chinn prüfte P A bei Infektionen des Meerschweinchens mit *Brucella abortus*, *Br melitensis* und *Br suis*. Die bei diesen Tieren weniger rasch und schwer als bei Mäusen verlaufenden Infektionen waren deutlich beeinflussbar, auch *in vitro* konnte er gegenüber den genannten Brucellakulturen eine bemerkenswerte Wirkung feststellen. Wilson sah bei experimentellen Infektionen erst nach sehr langer Behandlung mit hohen Dosen Erfolge. Kolmer hat eine therapeutische Wirkung mit P A und verwandten Verbindungen (Neo Prontosil, Sulfapyridin) bei Mäusen beschrieben, die mit *Br abortus*, *Br melitensis* und *Br suis* infiziert worden waren. Welch und Mitarbeiter sahen bei Meerschweinchen mit *Brucella* Infektionen nach P A Behandlung ein starkes Ansteigen des opsonischen Index. Morales Otero und Pomales Lebrón erzielten bei Bang infizierten Mäusen Erfolge mit Sulfamethylthiazol. Montgomerie erzielte bei Meerschweinchen mit Dosen von 0,2 g P A, insgesamt 1,8 g, gewisse Erfolge. Die Prüfung des Prontosil bei der Bangschen Krankheit des Menschen regten wir auf Grund der Beobachtung einer Infektion bei einem Mitarbeiter an, der mit Prontosil rubrum behandelt wurde und darauf gut ansprach. Seitdem sind eine ganze Reihe von Fällen von Bangscher Erkrankung und Maltafieber beschrieben, deren Verlauf unter Prontosilbehandlung bemerkenswert rasch und leicht war.

Gegenüber Typhus und Paratyphusinfektionen sind anscheinend auch vereinzelt günstige Beeinflussungen durch die Sulfonamide erzielt worden, gewisse experimentelle Unterlagen scheinen durch die Arbeiten von Buttle und Mitarbeitern sowie Powell und Chenn gegeben. Buttle erzielte im Experiment mit P A Erfolge bei Sonne Ruhr Infektionen. Merlin, Cooper und Keller stellten bei experimentellen Ruhrinfektionen mit Flexner und Shiga Bazillen eine Wirkung von S P und S Th fest. Bei Shiga Ruhr Infektionen sahen wir mit diesen Verbindungen mehrfach sehr gute Wirkungen. Nach einmaliger oraler Verabreichung von S Th an mit Shiga Ruhrbazillen infizierte Mäuse überlebten z. B. 3 Tage nach der Infektion

	1 Versuch	2 Versuch
Kontrollen	83%	0%
Sulfathiazol	500%	30%

Dosierung 6%, 0^a 05 10 ccm

Die *in vitro*-Wirkung der Sulfonamide gegenüber Ruhrbazillen haben wir schon erwähnt. Lopes, Cardazo erzielten *in vitro* auf Shiga Flexner und Sonne-Bazillen eine deutliche Wirkung bei Anwesenheit von 8 mg % PA resp 6–8 mg % SP und Sulfamethylthiazol. Rammelkamp und Jewell fanden Sulfathiazol besonders gegenüber Flexner Ruhrbazillen wirksam. Cooper und Keller konnten bei Mäusen mit experimentellen Flexner Infektionen Heilwirkungen durch orale SA Darreichung erzielen. Marshall und Mitarbeiter empfehlen auf Grund der experimentellen Arbeiten Sulfanilamidgemische bei Ruhrinfektionen. Fisk prüfte bei experimentellen Typhusinfektionen an Mäusen die Wirkung verschiedener Sulfonamide und fand am wirksamsten SP und Sulfamethylthiazol. Nach unseren eigenen Ergebnissen ist es jedoch fraglich, ob auf Grund der geringen Wirkung der Substanzen die wir bisher prüften schon durchschlagende Erfolge beim Menschen zu erzielen sein dürften. Auch nach Untersuchungen von Kolmer und Rule ist PA bei Typhusinfektionen der Maus nur wenig wirksam. Sulfapyridin noch weniger. Gegenüber Paratyphus B Infektionen erzielten wir gelegentlich mit SP und STh eindeutige Heilerfolge.

Mäuse mit 0,5 ccm einer 1:10 verdünnten 12stündigen Kultur i.p. infiziert und einmal behandelt 1 Stunde nach der Infektion

	Anzahl Tiere	Es leben 48 Stunden n d Infektion	Fs leben 10 Tage n d Infektion
Kontrollen	20	1	0
Sulfapyridin s.c.	20	16	6
per os	20	18	13
Sulfathiazol s.c.	20	11	7
per os	20	13	7

Dosisierung je 4 Tiere

2 / 0,2 0,5 1,0 1,5 2,0 ccm s.c.
% 0,2 0,3 0,4 0,6 1,0 ccm per o

Entsprechende Infektion wie im vorhergehenden Versuch
3mal behandelt 1, 6 und 24 Stunden nach der Infektion

	Anzahl Tiere	Es leben 48 Stunden n d Infektion	Es bleiben am Leben
Kontrollen	20	7	0
Sulfapyridin s.c.	20	19	14
per os	20	20	13
Sulfathiazol s.c.	20	10	6
per os	20	19	12

Gegenüber den Erregern der Bangschen Krankheit konnten experimentell gewisse Anhaltspunkte für eine Wirkung erbracht werden. Im Plattenversuch war eine Hemmung des Bang Bazillenwachstums nachweisbar. In unseren Versuchen an mit Bang Bazillen infizierten Mäusen waren die erzielten Erfolge im Vergleich zur Streptokokkeninfektion jedoch auch nur gering, relativ gut nach Tibatinverabreichung. Chinn prüfte P A bei Infektionen des Meerschweinchens mit *Brucella abortus*, *Br melitensis* und *Br suis*. Die bei diesen Tieren weniger rasch und schwer als bei Mäusen verlaufenden Infektionen waren deutlich beeinflussbar, auch *in vitro* konnte er gegenüber den genannten Brucellakeimen eine bemerkenswerte Wirkung feststellen. Wilson sah bei experimentellen Infektionen erst nach sehr langer Behandlung mit hohen Dosen Erfolge. Kolmer hat eine therapeutische Wirkung mit P A und verwandten Verbindungen (Neo Prontoil Sulfapyridin) bei Mäusen beschrieben, die mit *Br abortus*, *Br melitensis* und *Br suis* infiziert worden waren. Welch und Mitarbeiter sahen bei Meerschweinchen mit *Brucella* Infektionen nach P A Behandlung ein starkes Ansteigen des opsonischen Index. Morales Otero und Pomales Lebron erzielten bei Bang infizierten Mäusen Erfolge mit Sulfamethylthiazol. Montgomerie erzielte bei Meerschweinchen mit Dosen von 0,2 g P A, insgesamt 1,8 g, gewisse Erfolge. Die Prüfung des Prontosil bei der Bangschen Krankheit des Menschen regten wir auf Grund der Beobachtung einer Infektion bei einem Mitarbeiter an, der mit Prontosil rubrum behandelt wurde und darauf gut ansprach. Seitdem sind eine ganze Reihe von Fällen von Bangscher Erkrankung und Maltafieber beschrieben, deren Verlauf unter Prontosilbehandlung bemerkenswert rasch und leicht war.

Gegenüber Typhus und Paratyphusinfektionen sind anscheinend auch vereinzelt günstige Beeinflussungen durch die Sulfonamide erzielt worden. gewisse experimentelle Unterlagen scheinen durch die Arbeiten von Buttle und Mitarbeitern sowie Powell und Chenn gegeben. Buttle erzielte im Experiment mit P A Erfolge bei Sonnenruhr Infektionen. Merlin, Cooper und Keller stellten bei experimentellen Ruhrinfektionen mit Flexner und Shiga Bazillen eine Wirkung von S P und S Th fest. Bei Shiga Ruhr Infektionen sahen wir mit diesen Verbindungen mehrfach sehr gute Wirkungen. Nach einmaliger oraler Verabreichung von S Th an mit Shiga Ruhrbazillen infizierte Mäuse überlebten z. B. 3 Tage nach der Infektion

	1 Versuch	2 Versuch
Kontrollen	8,3%	0%
Sulfathiazol	500%	3%

Dosierung 6% 0.2 0.5 1.0 ccm

Die in vitro Wirkung der Sulfonamide gegenüber Ruhrbazillen haben wir schon erwähnt. Lopes, Cardozo erzielten in vitro auf Shiga Flexner und Sonne-Bazillen eine deutliche Wirkung bei Anwesenheit von 8 mg% P.A. resp. 6–8 mg% S.P. und Sulfamethylthiazol, Rammelkamp und Jewell fanden Sulfathiazol besonders gegenüber Flexner Ruhrbazillen wirksam. Cooper und Keller konnten bei Mäusen mit experimentellen Flexner Infektionen Heilwirkungen durch orale S.A. Darreichung erzielen. Marshall und Mitarbeiter empfahlen auf Grund der experimentellen Arbeiten Sulfanilamidgemische bei Ruhrinfektionen. Fisl prüfte bei experimentellen Typhusinfektionen an Mäusen die Wirkung verschiedener Sulfonamide und fand am wirksamsten S.I. und Sulfamethylthiazol. Nach unseren eigenen Ergebnissen ist es jedoch fraglich, ob auf Grund der geringen Wirkung der Substanzen, die wir bisher prüften, schon durchschlagende Erfolge beim Menschen zu erzielen sein dürften. Auch nach Untersuchungen von Kolmer und Rule ist P.A. bei Typhusinfektionen der Maus nur wenig wirksam. Sulfapyridin noch weniger. Gegenüber Paratyphus B Infektionen erzielten wir gelegentlich mit S.P. und S.Th. eindeutige Heilerfolge.

Mäuse mit 0,5 ccm einer 1:50 verdünnten 24 stündigen Kultur i.p. infiziert und einmal behandelt 1 Stunde nach der Infektion

	Anzahl d. Tiere	Es leben 48 Stunden n d. Infektion	Es leben 10 Tage n d. Infektion
Kontrollen	20	1	0
Sulfapyridin s.c.	20	16	6
per os	20	18	13
Sulfathiazol s.c.	0	11	7
per os	20	12	7

Dosierung je 4 Tiere

~ / 0,2 0,5 1,0 1,5 2,0 ccm s.c.

2% 0,3 0,5 0,8 1,0 ccm per os

Entsprechende Infektion wie im vorhergehenden Versuch
3mal behandelt 1. II und 24 Stunden nach der Infektion

	Anzahl d. Tiere	Es leben 48 Stunden n d. Infektion	Es bleiben am Leben
Kontrollen	20	7	0
Sulfapyridin s.c.	20	19	14
per os	20	20	13
Sulfathiazol s.c.	20	10	6
per os	20	19	12

Eine gewisse Wirkung gegenüber experimentellen Infektionen mit dem Pneumobazillus Friedländer wurde erstmalig von Buttle, Parish, McLeod und Stephenson festgestellt. Kolmer und Rule sowie Bliss und Feinstone, Garret und Long u. a. bestätigten diese Befunde.

Auch Hsia prüfte verschiedene Sulfonamidverbindungen bei der i. p. Infektion von Mäusen mit Friedländer Bazillen, die bei Menschen gelegentlich als Erreger von Lungenentzündungen auftreten. Weichselbaum fand sie unter 129 Pneumonien 1mal. Als am wirksamsten fand Hsia bei der experimentellen Friedländer Infektion das SP. Auch gegenüber den Kapselbakterien des Rhinoskleroms und bei Ozaena war SP am wirksamsten (Wurm und Hsia).

An der klinischen Wirkung von Prontoil und Uliron beim Ulcus molle durfte auf Grund der Berichte von Polony, Jarnecke u. a. kein Zweifel mehr möglich sein. Experimentelle Unterlagen in dieser Richtung fehlen.

Auch bei Cholera und Pest sind anscheinend Heilwirkungen, insbesondere durch die Uliron Präparate, erzielt worden, sie bedürfen aber weiterer Bestätigung. Bei experimentellen Pestinfektionen beschreiben Schutze und Girard Wirkungen von Sulfonamidverbindungen, ebenso auch Carman u. a. Sokhey und Dikshit fanden Sulfathiazol bei pestinfizierten Mäusen ebenso wirksam wie Pestserum. Es wirkte besser als Sulfapyridin.

PA, STh und Sulfapyrimidin verhinderten nach den Untersuchungen von Griffiths das Wachstum von Choleravibrionen in vitro. STh und Sulfapyrimidin, s. c. oder oral verabreicht, erwiesen sich als wirksam bei Mäusen, die mit tödlichen Mengen von Cholera bazillen in Mucin infiziert worden waren. Nitti, Boyer und Conge sahen bei Verabreichung von 2mal 1,5 g/kg PA bei der experimentellen Infektion von Meerschweinchen mit menschlichen Sokoduspirlillen Heilung eintreten.

Nach Harold ubt SP auf experimentelle Infektionen der Kaninchencornea mit *Bac. pyocyaneus* einen günstigen Einfluß aus.

Bei der experimentellen Milzbrandinfektion weißer Mäuse konnten Cruickshank sowie May und Buck als erste eine Wirkung der Sulfonamidverbindungen beobachten, sie prüften PA und SP. Die Wirkung war nicht so gut wie gegenüber Streptokokken, aber besser als die von zwei käuflichen Milzbrandseren. Bei experimentellen Infektionen von Mäusen mit *B. pertussis* sahen Gross, Cooper u. Lewis Wirkung von einigen geprüften Sulfonamid- und Sulfonverbindungen. Porter und Hale berichten über Erfolge mit PA und SP bei experimentellen Infektionen von Mäusen mit *Listerella monocytogenes*. McCoy prüfte experimentell bei Ratten die Einwirkung des PA auf Trichinen (*Trichinella spiralis*). Weder auf junge Würmer im Darm

noch auf die im Muskel angesiedelten Parasiten wurde eine Wirkung erzielt. Nach Untersuchungen von P. W. Schmidt hat die Sulfonamidverbindung Albucid eine gewisse Einwirkung auf die Trichophytie der Meerschweinchen gezeigt.

Bei Tuberkulose sahen wir außer geringen Erfolgen mit Ultron C und besonders Sulfathiazol bei der Meerschweincheninfektion durch den Typus humanus mit den zahlreichen Substanzen die wir prüften nicht mehr als gelegentliche Andeutungen einer Wirkung. Die nach unseren Experimenten relativ wirksamsten Substanzen besonders Sulfathiazol und verwandte Verbindungen sind meines Wissens bisher beim tuberkulosekranken Menschen nicht geprüft worden. Mit P.A. und S.P. wurde nichts erreicht. Der Wirkungsmechanismus der wirksamen Sulfonamide scheint gegenüber den Tuberkelbazillen ganz ähnlich zu sein wie bei anderen Infektionen, so hindert z. B. Sulfathiazol nach unseren Beobachtungen das Wachstum der Tuberkelbazillen in Konzentrationen von 1:3000 bis 1:10000, wenn es geeigneten Nährböden zugesetzt wird, auf denen sich die Tuberkelbazillen züchten lassen. Das Sulfathiazol hemmt per os in großen Dosen verabreicht auch die Entwicklung der tuberkulösen Prozesse bei dem mit Typus humanus infizierten Meerschweinchen. Ob entsprechend große Dosen jedoch für die Verabreichung beim Menschen in Frage kommen oder aber schon wesentlich kleinere sich doch als sicher wirksam erweisen wurden nur sorgfältigste systematische Untersuchungen in der Praxis entscheiden können. Möglicherweise bietet die Puderbehandlung lokaler und von außen zugänglicher tuberkulöser Herde zunächst bessere Aussichten auf Erfolg als die Allgemeinbehandlung. Auch an Inhalationen bei offenen Tuberkulosen könnte gedacht werden. Zu einer Orientierung ob unserer Beobachtung über die andere S.A. Verbindungen erheblich überragende Hemmungswirkung des Sulfathiazol (Eleudron) auf Tuberkelbazillen in vitro und am infizierten Meerschweinchen schon praktische Bedeutung zukommt wäre wohl ein Versuch an Kranken mit einer Tuberkulose der Harnwege am geeignetsten. Zu einer ersten Orientierung ob wir jetzt einen Schritt weiter sind als früher halte ich gerade die Tuberkulose der Harnwege für geeignet da wir in der Lage sind im Harn besonders hohe Sulfathiazolkonzentrationen zu erzielen. Die Löslichkeit für Sulfathiazol und Acetylsulfathiazol ändert sich zwar nur wenig mit dem pH solange der Urin sauer ist, aber bei alkalischer Reaktion steigt die Löslichkeit mit dem pH noch erheblich. Bei pH^8 sind Sulfathiazol und Acetylsulfathiazol 3–4mal besser löslich als Sulfapyridin und Acetylsulfapyridin (Simesen). Daß bei allen diesen Versuchen mit der allergrößten Vorsicht vorgegangen werden muß dürfte selbstverständlich sein. Alle bisherigen Versuche mit Sulfonamiden eine Lungentuberkulose günstig zu beeinflussen sind ge-

scheitert, nach SP Gaben sind sogar Verschlechterungen beobachtet worden. Doch zweifle ich nicht, daß das Ziel einer Chemotherapie der Tuberkulose überhaupt erreichbar ist, bei Schaffung der dazu unbedingt erforderlichen experimentellen Voraussetzungen, die heute an keiner Stelle der Welt erfüllt sein dürften, muß es gelingen. Rich und Follis, Buttle und Parish u. a. sahen mit PA eine Hemmung des Tuberkuloseprozesses bei Meerschweinchen, die mit Typus humanus infiziert waren, Birkhaug mit Prontosil solubile bei solchen mit einer Typus bovinus Infektion, Smithburn, Kolmer, Raiziss und Rule wie wir selbst keinen überzeugenden Erfolg mit PA im Experiment. Greey, Boddington und Little konnten durch große prophylaktische Dosen von PA die Entwicklung des tuberkulösen Prozesses bei Meerschweinchen, die mit dem Typus humanus infiziert worden waren, etwas hemmen. Bei Kaninchen, die mit Typus humanus infiziert wurden, ergab sich aber auch nach den Versuchen dieser Autoren mit PA und den anderen geprüften Sulfonamiden keine Wirkung. Muschenheim, Forkner und Duerschner prüften an Kaninchen, die mit Typus bovinus infiziert wurden, das Sulfapyridin. Je 24 Kaninchen wurden mit 0,01 mg Bazillen infiziert und erhielten täglich 4mal 0,4 g SP resp. Dodecynylsulfanilamide. Bei allen Tieren trat wie bei den Kontrollen eine ausgebreitete Tuberkulose auf. Auch Harrison, Forrester und Fitz Hugh sowie Heise und Steenken konnten bei tuberkuloseinfizierten Meerschweinchen mit SP Verabreichung keinen therapeutischen Effekt erzielen. Ich vermute, daß die gelegentlich von einigen Klinikern berichteten Erfolge mit den bisher verwendeten Sulfonamiden bei Tuberkulosen auf die günstige Beeinflussung einer Sekundärinfektion zurückzuführen sind.

Dasselbe dürfte wohl für die meisten bisher erzielten therapeutischen Ergebnisse bei Virusinfektionen zutreffend sein. Gelegentlich sind jedoch im Experiment auch Erfolge mit Sulfonamidverbindungen bei Virusinfektionen gesehen worden.

So stellten Levaditi und Vaisman eine Wirkung bei Herpes Virus Infektionen fest. Rosenthal, Wooley und Hauer gegenüber dem Virus der Choriomeningitis bei Mäusen. Die Wirkung gegenüber der zuletzt erwähnten Virusinfektion konnten Levaditi und seine Mitarbeiter jedoch nicht bestätigen. Bei der experimentell erzeugten Influenzavirusinfektion sahen Climenko, Crossley und Northey eine schützende Wirkung des Na Salzes von Uliron C, auch in vitro gelang es ihnen, mit dieser Substanz das Virus zu inaktivieren. Levaditi konnte bei der experimentellen Grippavirusinfektion eine schwache Wirkung des 4 Nitro-4 amidodiphenylsulfoxid feststellen. Oakley eine solche des 4,4 Diamidodiphenylsulfons. Auch gegen über der experimentellen Maul und Klauenseuche Infektion beschrieb

Levaditi gewisse Erfolge mit sulfonamidhaltigen Verbindungen. Nach den Untersuchungen von Rosenow war SP bei der experimentellen Poliomyelitisinfektion von Rhesusaffen ohne Wirkung. Außer Zweifel sind experimentelle und klinisch erzielte Erfolge bei einer Virusinfektion dem Lymphogranuloma inguinale, der sogenannten 4. Geschlechtskrankheit. Über experimentelle Erfolge bei dieser Virusinfektion berichten Schloßberger und Bär, Levaditi, McCallum und Findlay, Gjurić, Kubitzky und Löhe. beschrieben Erfolge mit Prontosil und Uliron bei dieser Viruserkrankung des Menschen. Findlay stellte in Versuchen an Mäusen, die mit Lymphogranuloma inguinale Virus zerebral infiziert waren, fest, daß Sulfamethylthiazol besser wirkt als SP, Sulfathiazol und PA, weist jedoch gleichzeitig darauf hin, daß Sulfamethylthiazol beim Menschen häufiger Polyneuritiden verursacht als Sulfathiazol. Über andere Virusinfektionen, die experimentell auf ihre Ansprechbarkeit gegenüber Sulfonamiden bisher noch geprüft wurden, hat Bär zu aramenfassend berichtet. Auf die bei schweren Pocken mit Prontosil rubrum und Prontosil solubile erzielten guten Heilerfolge beim Menschen, so wie die Anwendung der Sulfonamide bei Trachom, ist nur im klinischen Teil eingegangen, da experimentelle Unterlagen bei diesen Infektionen bis heute fehlen.

Bei einer anderen Rickettsieninfektion, dem durch *Rickettsia ruminantium* bedingten Herzwassersieber, konnte Neitz durch Uliron bei Schafen eine erhebliche Herabsetzung der Mortalität von 70—80% auf etwa 4% erzielen. Diese Ergebnisse berechtigen vielleicht zu der Hoffnung, auch einmal beim Flecktyphus des Menschen mit den schon vorhandenen Verbindungen oder noch neu zu schaffenden Erfolge zu erlangen. Wohlraß prüfte bei Fleckfieberinfizierten Mäusen eine Reihe von Sulfonamiden, ohne überzeugende Heilwirkungen erzielen zu können. Die relativ beste Wirkung zeigt das dem Prontosil rubrum verwandte 4-Sulfon-2,4-diaminoazobenzol-6-carbonsäure. Bazzica, Iupo konnte bei der durch Virus hervorgerufenen Nagetierparalyse mit STh Heilung erzielen. Kikuth prüfte eine Reihe von bakteriell wirksamen Sulfonamiden am Bronchopneumonie-Virus, das bei Ratten und Mäusen spontan vorkommt (Kikuth, Gönnert). Auch diese Virusinfektion ist mit Prontosil, Uliron und anderen Sulfonamiden chemotherapeutisch zu beeinflussen. Als bei dieser Infektion gut wirksam stellte Kikuth das Präparat M 1034, eine Azoverbindung aus 2-Acetylamin-8-naphthyl-3,6-disulfosäure und diazotiertem Sulfapyridin, fest, die sich in der Praxis auch bei der Trachombehandlung bewährte. Ferner erwiesen sich nach den Untersuchungen von Kikuth bei der Bronchopneumonie der Mäuse das Sulfapyridin und seine Derivate als gut wirksam. Daß sich die Heilwirkung von Sulfonamiden nicht nur auf Infektionen mit bakteriellen und virusartigen

Erregern erstreckt, sondern auch auf die Rekurrensinfektion der Maus wurde von Feldt festgestellt Sulfapyridin und Sulfathiazol brachten innerhalb von 24 Stunden die Spirochäten in der Blutbahn zum Verschwinden, die Gehirne blieben jedoch infiziert Substitution im Pyridin bzw im Thiazolring und die Einführung anderer heterozyklischer Ringe oder anderer organischer Reste führten zum Verlust der Wirkung auf die Rekurrensinfektion Während, wie erwähnt, *p* Aminobenzoesäure nach den Untersuchungen von Feldt die Wirkung von Sulfapyridin auf Streptokokken und Pneumokokken herabsetzt steigert *p* Aminobenzoesäure ihre Wirkung gegenüber der Rekurrensinfektion

Auch gegenüber den Protozoeninfektionen sind gelegentlich mit der von uns geschaffenen neuen Heilmittelklasse Ergebnisse erzielt worden, die zu einer Weiterarbeit auffordern, so ist z B die Heilung der Affenmalaria durch Sulfonamide berichtet worden

Aus allen diesen Untersuchungen ergibt sich, daß wir unter Beobachtung der notwendigen Vorsicht und Zurückhaltung doch auch bei bisher nicht chemotherapeutisch angreifbaren bakteriellen Infektionen und Virusinfektionen des Menschen und der Tiere die Berechtigung haben, auf Erfolg zu hoffen und unermüdlich weiter zu forschen

Auf Grund der experimentellen Tatsachen machten wir zusammenfassend folgende Erfahrungen

- 1 Bei *Streptokokkeninfektionen* wirken per os am besten Prontosil rubrum und Prontalbin Sie sind durch später hergestellte Sulfonamide nicht übertroffen worden, nur Sulfapyrimidin (Debenal Pyrimal) erweist sich im Experiment den genannten überlegen Ob das auch in der Klinik der Fall ist, steht noch nicht fest Unter den parenteral anwendbaren ist das Tibatin allen peroral wirksamen Sulfonamiden und Sulfonen eindeutig überlegen
- 2 Bei *Staphylokokkeninfektionen* sind die überlegensten wirksamen Verbindungen Sulfathiazol und Uliron C
- 3 Bei *experimentellen Pneumokokkeninfektionen* sind Prontalbin Sulfathiazol und Sulfapyrimidin etwa gleich wirksam, Sulfapyridin meist etwas überlegen, aber im ganzen bei den experimentellen Pneumokokkeninfektionen mit den verschiedenen Typen noch unbefriedigend Tibatin und Amonal sind parenteral verabreicht, bei allen Pneumokokkentypen dem Sulfapyridin Na und Sulfathiazol Na im Experiment überlegen
- 4 Bei *experimentellen Meningokokkeninfektionen* geben optimale Werte Uliron C Prontalbin, Sulfapyridin, Sulfathiazol und Sulfapyrimidin In der Praxis tritt das Uliron C aber zur Behandlung der Meningokokkenmeningitis zurück weil es nicht so gut in den

Liquor übergeht wie Prontalbin Sulfapyridin und Sulfathiazol die zur Zeit die praktisch optimal wirksamsten Mittel sein durften

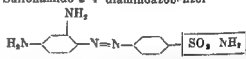
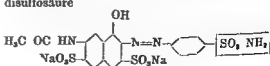
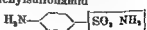
- 5 Bei den experimentellen Gonokokkeninfektionen sind PA¹, die Uthrone SP und Sulfathiazol etwa gleichwertige Substanzen in der Klinik genießt Sulfathiazol zur Zeit den Vorzug
- 6 Bei allen Anaerobierinfektionen ganz besonders bei der Pararanschbrandinfektion ist Marfanil allen bisher bekannten Sulfonamiden klar überlegen
- 7 Am vielseitigsten und deshalb bei allen Wundinfektionen bei denen die bakteriologische Diagnose nicht oder jedenfalls nicht rasch genug gestellt werden kann, anwendbar ist Marfanil Prontalbin, das eine gute Wirkung gegenüber den wichtigsten Wundinfektionserregern den Streptokokken, Staphylokokken und Gasödemkeimen entfaltet Die lokale Anwendung bietet bei äußerlich zugänglichen Infektionsherden den enormen Vorteil einer starken Anreicherung der Sulfonamide im Entzündungsherd bis zu 200 mg% und darüber während bei peroraler Darreichung der Sulfonamide beim Menschen kaum jemals mehr als 15 mg% zu erzielen sind Bei Gefahr einer Allgemeininfektion muß natürlich die lokale Behandlung mit einer Allgemeinbehandlung kombiniert werden

Wie die Meinungsverschiedenheiten die heute noch darüber bestehen, von welchem Wert die Sulfonamide in der Wundbehandlung sind und welcher Wert dem Gasödemserum zukommt schließlich entschieden werden, darüber besteht für mich kein Zweifel mehr Halten wir uns an das Mögliche und stellen wir nicht utopische Forderungen so werden wir damit auch den Patienten am besten helfen (Beyer Bieling und Nordmann, Eunike Haferland Hellner Kirschner Konjetzny Schneider) Behandlungsergebnisse allerschwerster kriegsmaßiger Verletzungen sind bisher von Haferland Krueger, Bartholomé Klages Pürckhauer, Franke u. a. beschrieben Meinungsverschiedenheiten und Beleuchtungen der Probleme von allen Seiten sind notwendig und bei der Auswertung des Heilwertes der Sulfonamide bei jeder Infektion im Anfang aufgetreten und haben zu den immerhin recht eindeutigen Ansichten geführt die bei vielen Infektionskrankheiten heute in der Klinik herrschen

Die in den vorliegenden Kapiteln dargelegten Befunde sind die wichtigsten experimentellen Erfahrungen und die sich daraus ergebenden Schlüsse Über das Mitgeteilte hinaus wurden noch Hunderte von anderen Sulfonamidverbindungen und deren Derivate geprüft Noch nicht in allem stimmt die Klinik mit den experimentell erarbeiteten Tatsachen überein Aber aus der Unzahl chemischer Ver

- Konjetzny Med Welt 1940 Nr 40, 1941 Nr 16 409, 1944 69
 Krueger Berl Med. Ges 27 I 1943 Dtsch med Wschr 1943 417
 Kubitzky Dtsch Militärarzt 1938 Nr 3, 116
 Levaditi C = Soc Biol Paris 127 958 (1938) [1907]
 — und Vaisman C r Soc Biol Paris 128 302 (1938) Presse méd 1935
 Löhe und Wawersig Dtsch med Wschr 1940 283, Ther Gegenw 539
 Lopes Cardozo Nederl Tijdschr Geneesk 1941 417 (1938)
 Marshall und Bratton Hopkins Hosp Bull 67 163 (1940), 68 118 (1941)
 May und Buck Lancet 1939 II 685
 McCallum und Findlay Lancet 1938 Nr 5994, 136
 McCoy Proc Soc exper Biol a. Med 38 461 (1938)
 Merlin Cooper und Keller J A M A 116 2529 (1941)
 Michel und Michel Lauriat Bull Soc Méd mil franç 1938
 Montgomerie Vet Rec 50 380 (1938)
 Morales Otero und Pomaes Lebrón Proc Soc exp Biol a. Med
 45 512 (1940)
 Muschenheim Forkner und Duerchner Proc Soc exper Biol a. Med
 Neitz Berl u Münch tierärztl Wschr 1939 Nr 9 134 [45 556 (1940)]
 Nobutaro Ishii und Mitarbeiter Jap Journ exp Med 19 (1941)
 Nitti Boyer, Conge Ann de l'Inst. Pasteur 68 497 (1942)
 Oakley Brit med J 1938 890
 Oesterlin Zbl f Bakt Paras u Infekt. Referate 135 449 und 481 (1940)
 Polony Wien med Wschr 1938 872
 Porter und Hale Proc Soc exper Biol a. Med 42 47 (1939)
 Powell und Chenn J of Pharmacol 67 79 (1939)
 Purckhauer Med Welt 1943 252

Übersicht über die in der Praxis ihre Indikationen

Name der Verbindung	Chemie und Formel
Prontosil (Hersteller „Bayer I G Farbenindustrie AG)	4 Sulfonamido 2' 4 diaminoazobenzol 
Prontosil soluble (Hersteller Bayer I G Farbenindustrie AG) (In Tablettenform als Neo Prontosil in USA)	Lösung des Dinatriumsalzes der 4 Sulfonamido phenylazo 7 acetyl amino 1 oxynaphthalin 3 6 disulfosäure 
Prontalbin (Prontosil album) (Hersteller Bayer I G Farbenindustrie AG) (Prontyhn in USA u a) „1162 F“	p Aminophenylsulfonamid  Abkürzung „P A“

$-\text{SO}_2-\text{NH}_2$ = Sulfonamid Gruppe

- Hammelkamp und Jewell Proc Soc exper Biol a Med 45 160 (1940)
 Krieb und Follis Bull Hopkins Hosp 62 77 (1938)
 Rosenow Proc Staff Med Mayo Clin II 490 (1939)
 Rosenthal, Woolley und Bauer Publ Health Rep 52, 1^o 11 (1937)
 Schlossberger und Bar Zbl Bakt Orig 144 9-9 (1939)
 Schmidt F W Dtsch med. Wochr 1940 910
 Schneider Dtsch. Med. Wochr 1941 723
 Schütze und Girard Lancet 1939 Nr 6023 266
 Simesen Arch. exp. path. Pharm. 197 12 u 87 (1940) 479 (1941) Arch. Internat. Pharm 64 230 (1940)
 Smithburn Proc. Soc. exper Biol a Med 38 574 (1938)
 Sokhey und Dilaljit Bombay (Haffkine Inst.) Lancet 1940 II 1040
 Welch Wentworth und Mickle J amer med. Assoc 111 226 (1938)
 White Litchfield Marshall Journ Pharm exp Ther 73 104 (1941)
 Wilson Brit. med J 1 8 (1939)
 Wilson und Maier Brit. med Journ Nr 4123 47 (1940)
 Wohlrab Arb a d Staatl. Inst. f exp Ther Frankfurt a M Heft 40 10 (1940)
 Wurm und Haas Ztschr f Immunforschung 101 81 (1941)

Weitere Literaturangaben über experimentelle Arbeiten siehe auch
 Domagh Z. klin. Med. 1937 745 1939 167
 Heubner (besonders in pharmakologischer und toxikologischer Hinsicht)
 Klin. Wochr 1940 96
 Long und Bliss Clinical Use of Sulfanilamide (The Macmillan Medical Monographs New York 1939)

gebräuchlichsten Sulfonamide und ihre Dosisierung

Indikationen	Dosisierung
Lymphogranuloma inguinale Streptokokkeninfektionen Erysipel Sepsis Infektionen der Harnwege	Tagesdosis 2–5 g per os gegebenenfalls kombiniert mit 0,5–1,5 g Prontosil solubile (2–5 cem Ampullen 5%) intramuskulär
	Kinder Je nach Alter $\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{2}$ der Erwachsenen do 13
	Rektal 3–6 g als Klyema in 50–80 cem eines etwa 40° warmen Peis chleims
	Kinder entsprechend weniger
	Längere Darreichung nur unter ärztl. Kontrolle zweckmäßig unter Beobachtung des Blutbildes und Einhaltung von Behandlungspausen Auch äußerliche Anwendung in Alkohol Ätzeon Lösung resp. als 5%ige Salbe oder 10–20% Puder (vgl. S 196 u S 227)
	Inhalation (Prontosil solubile)

Name der Verbindung	Chemie und Formel
Ultron (Hersteller Bayer I G Farbenindustrie AC)	4 (4 Aminobenzolsulfonamido) benzolsulfon dimethylamid $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\boxed{\text{SO}_2\text{NH}}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
Neo Ultron (Hersteller Bayer I G Farbenindustrie AG)	4 (4 Aminobenzolsulfonamido) benzolsulfon monomethylamid $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\boxed{\text{SO}_2\text{NH}}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2\text{N}^{\text{H}}\text{CH}_3$
Ultron C (Hersteller Bayer I G Farbenindustrie AC)	4 (4 Aminobenzolsulfonamido) benzolsulfon amid $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\boxed{\text{SO}_2\text{NH}}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2\text{NH}_2$
Pubiazol (französische Abwandlung von Prontosil)	$\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{NH}, \text{COOH})-\text{N}=\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\boxed{\text{SO}_2\text{NH}_2}$
Albucid (Schering AG)	p Aminobenzolsulfonacetamid $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\boxed{\text{SO}_2\text{NH}}-\text{COCH}_3$
Eubasinum (Hersteller Nordmark werke)	α (p Aminobenzolsulfonamido) pyridin $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\boxed{\text{SO}_2\text{NH}}-\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$
Sulfapyridin Bayer (Hersteller „Bayer I G Farbenindustrie AG)	Abkürzung S P
Sulfapyridin Homburg (Hersteller Chemiewerk Homburg)	
Dagenan ~ (Frankreich, England)	

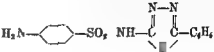
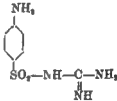
Indikationen	Dosierung
Gonorrhoe (Staphylokokken und B coli Infektionen) Ulcer molle	<p>a) <i>Gonorrhoe</i> Behandlungsstöße von insgesamt 12 g innerhalb 4 Tagen (3 g pro Tag) nicht mehr als 3 Stöße Behandlungspause 1 Woche</p> <p>b) <i>Infektion der Harnwege</i> Dosierung wie bei Gonorrhoe</p> <hr/> <p>4 Tage Stoß zu insgesamt 9 g (2 Tage zu je 2,5 g 2 Tage zu je 2,0 g nach 6 Tagen Pause u U 2 Stoß)</p> <p>5 % Ultron Salbe (Stada)</p>
Streptokokkeninfektionen	12–24 g täglich oral u cem = 0,25 g i m
Gonorrhoe B coli Infektion Meningitis	In 4 Tagen insgesamt 45 Tabletten zu je 0,2 g (bei Go) 30 %ige Lösung i v bei Harnwegsinfektionen
Pneumonie Meningitis (Gonorrhoe)	<p>Pneumonie und Meningitis Dosierung bei Erwachsenen zunächst 20 dann alle 4 Stunden 10 insgesamt in 5 Tagen 20–25 g per os Eventuell i m 3mal täglich 1 Amp oder rektal 2mal täglich 30 g als Klysma Im übrigen wie bei Eleudron.</p> <p>Gonorrhoe Dosierung wie bei Neo Ultron</p>

Name der Verbindung	Chemie und Formel
<p>Cibazol Hersteller Ciba, Basel)</p> <p>Eleudron (Hersteller ,Bayer I G Farbenindustrie AG)</p>	<p><i>p</i> Aminobenzolsulfonamidothiazol</p> $\text{H}_2\text{N}-\langle \bigcirc \rangle - \boxed{\text{SO}_2 \text{ NH}} - \begin{array}{c} \diagup \text{CH} \\ \parallel \\ \text{C} \\ \parallel \\ \diagdown \text{CH} \\ \text{S} \end{array}$ <p>chemische Kurzbezeichnung : Sulfathiazol Abkürzung "S Tb"</p>
<p>Tibatin (Hersteller Bayer I G Farbenindustrie AG) 40 % stabilisierte Lösung in Ampullen zu 5 ccm (2 g Substanz enthaltend)</p>	<p>Galaktosid des 4 4 Diaminodiphenylsulfon</p> $\text{O}_2\text{H}_{11}\text{C}_6-\text{HN}-\langle \bigcirc \rangle - \text{SO}_2 - \langle \bigcirc \rangle - \text{NH}-\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_2$

Indikationen	Dosierung
Gonorrhoe (Staphylokokken N. coli Pneumokokken Meningokokken Infek- tionen bakt. Ruhr)	<p>a) Gonorrhoe 2 Tage Stoß zu je 5 g (insgesamt 10 g morgens 4 mittags 3 abends 3 Tabletten zu 0,5 g oder 5 mal 2 Tabletten im Abstand von je 1 Stunde) noch sicherer wirksam an 3 aufeinanderfolgenden Tagen je 5 g Behandlungspause 1 Woche Kinder $\frac{1}{3}$ der Erwachsenenosis</p> <p>b) Staphylokokkeninfektion 12—14 g in 4 Tagen in fallender Dosierung 1 Tag 6 g 2 Tag 4 g 3 Tag 3 g 4 Tag 2 g \text{falls Fröhörung auf 20 g pro Stoß Behandlungspau} 1 Woche</p> <p>c) Pneumonie Innerhalb der ersten 24 Stunden Erwachsene 7 g (sofort 2 g alle weiteren 4 Stunden je 1 g) Kinder bis zu 3 Jahren insgesamt 0,15 g pro kg in 3—4 Teildosen Kinder über 3 Jahre erhalten je nach Alter und Schwere der Erkrankung $\frac{1}{4}$—$\frac{1}{2}$ der Erwachsenenosis 2 Behandlungstag Erwachsene 4 g (alle 6 Stunden je 1 g) Kinder wie am 1 Tag 3 Tag Erwachsene wie am 2 Tag Kinder bis zu 3 Jahren 0,1 g pro kg 4 Tag Erwachsene 3 g (alle 6 Stunden je 1 g) Kinder wie 3 Tag</p> <p>Kommt es zu schnellsten Wirkungseintritt an i.m. Injektion von 1—3 Ampullen = 1—3 g pro Tag Bei Unverträglichkeits Erscheinungen seitens des Magens parenterale Medikation</p> <p>Gesamtdosen für Erwachsene 20 g für Kinder je nach Alter 8—12 g Höhere Dosen nur unter Beachtung der allgemeinen Verträglichkeit</p> <p>d) Meningitis Dosierung wie bei Pneumonie</p> <p>e) Ruhr Dosierung wie unter b)</p>
Puerperal eptis Sepsis Erysipel Scharlach otogene Meningitis hauptsächlich durch Streptokokken) Coli Infektionen der Harnwege	<p>1 Puerperaler Infekt Sepsis 3 Erysipel 4 Scharlach Tagesdosis für Erwachsene 5—10 g i.v. oder i.m. (3 Einzeldosen im Abstand von je 8 Stunden) In schweren Fällen (Sepsis) Medikation auch nachts Erste Injektion nicht unter 2 g (= 2 ccm)</p> <p>2 Otogene Meningitis Intravenöse Dosis wie bei Sepsis (5—10 g) Zusätzlich intralumbal bzw. subokzipital innerhalb 24 Stunden 0,5 g Tibatin als 2,5% ige Lösung (= 1 Ampulle ad 20 ccm Aqua Endest.) gegebenenfalls zusätzlich täglich 1,5—3 g Protonal oral</p>

Name der Verbindung	Chemie und Formel
Marfanil (Hersteller Bayer I G Farbenindustrie AG)	Salzsaures Salz des 4 Aminomethylbenzolsulfonamids (leicht löslich) $\text{H}_2\text{N O}_2\text{S}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$
Marfanil Prontalbin (Hersteller Bayer I G Farbenindustrie AG)	S oben Abkürzung M P
Marfanil II	Naphthalin 1.5 disulfosaures Salz des 4 Aminomethylbenzolsulfonamids (schwer löslich) $\text{H}_2\text{N O}_2\text{S}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{HO}_2\text{S}-\text{C}_{10}\text{H}_6-\text{SO}_3\text{H} \cdot \text{NEt}_3$
Pyrimal (Schering AG) Debenal (Bayer I G Farben industrie AG)	2 (p Aminobenzolsulfonamido)pyrimidin $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2\text{NH}-\text{C}_4\text{H}_2\text{N}_2$

Indikationen	Dosierung
	<p>Bei besonders schwerer Erkrankung können die i. v. Tybatin und oralen Prontoaldosen noch erhöht werden. Dauer der Behandlung je nach Meningitisablauf laut täglicher Liquor kontrolle</p> <p>Kindern (2–5 Jahre) $\frac{1}{4}$–$\frac{1}{2}$ der Erwachsenen dosis je nach Alter und Schwere des Falles</p>
Gasödem	<p>a) Bei infizierten oder infektionsgefährdeten Wunden möglichst frühzeitig 5–20 g M P Puder in die Wunde streuen (Papier bis Messerrücken dick). Bei Verbandwechsel wiederholen.</p>
Verunreinigte Wunden Ulcus molle	<p>b) Bei Gefährdeter Allgemeininfektion zusätzlich zur Puderanwendung (s. oben) pro die 8–16 g oral (M P Tabletten). Dauer der oralen Anwendung je nach Schwere der Erkrankung möglichst nicht länger als 6–8 Tage. Bei längerer Medikation Behandlungspausen von 1 Woche einschalten ist dies infolge der Schwere der Infektion nicht möglich, ist Besichtigung der allgemeinen Verträglichkeit erforderlich.</p>
Wie Marfanil	<p>c) Bei Gasödeminfektion bzw. dringendem Verdacht auf diese</p> <p>Zusätzlich zur örtlichen Puderanwendung (s. oben) 6–8 g Marfanil oral pro Tag d. h. sofort 2 g dann im Abstand von 4–6 Stunden (möglichst auch nachts) weitere 1 g. Dazu Gasödemserum intravenös (s. Prospekt).</p> <p>d) Bei Infektion mit anaeroben Streptokokken orale Marfanil-Prontalbin-Anwendung wie unter b.</p>
Streptokokken Pneumokokken Meningokokken Staphylokokken Gonokokken E. coli Infektionen Bakteriäre Ruhr Ulcus molle Lymphogranuloma inguinale Trachom	<p>Dosierung wie bei Eleudron</p>

Name der Verbindung	Chemie und Formel
Globucid (Schering AG)	<p>p Ammobenzolsulfonamidoäethylthiodiazol</p> 
Sulfaguanidin	<p>Sulfanilylguanidin</p> 
Prontosil ad us vet (Hersteller Bayer, I G Farbenindustrie AG) a) Prontosil Lösung 5%ig ad us vet b) Prontalbin Tabletten ad us vet	<p>s oben</p> <p>s oben</p>

Indikationen	Dosierung
Gonorrhoe (Staphylokokken, Pneumokokken, B. coli Infektionen, bazilläre Puer.)	<p>1 Tag 6–8 g 2 Tag 6 g Dann täglich 3 g bis zur Linderung</p> <p>Bei Gonorrhoe 1 Tag 4 × 3 Tabletten 2 Tag 3 × 3 Tabletten 3 Tag 3 × 3 Tabletten</p> <p>Bei kompl. Gonorrhoe 2 × 1 g 1. und 2. auf einanderfolgenden Tagen; v</p>
Bazilläre Puer.	0,1–0,2 g/kg pro Tag bis zur Normalisierung der Stühle
<p>Zur Therapie von Streptokokken- und Staphylokokkenkrankungen aller Haustiere</p> <p>bei Wundinfektion infolge perforierender Verletzungen auch mit der Eröffnung der Scheide und Gelenke z. B. bei eitriger Phlegmone</p> <p>bei Sekundärinfektion im Anschluß an Puerperalkrankungen Retentio secundaria Metritis in Verbindung mit Schwangerschaften verschleppten Geburten mit toten oder faulen Früchten</p>	<p>Damit die Allgemeininfektion durch Prontosil nachhaltig bekämpft werden kann ist es erforderlich den Organismus 3 bis 5 Tage lang ständig unter Prontosilwirkung zu halten. Dazu muß entweder die Injektion der Prontosil Lösung alle 6 bis 8 Stunden oder das Eingeben der Prontosiltablets 3 mal täglich vorgenommen werden.</p>
<p>Zur Prophylaxe gegen septische Allgemein-erkrankungen nach Operationen infizierter Prozesse und gegen septische Puerperalerkrankungen wie unter Therapie beschrieben</p> <p>Indikationen für die prophylaktische und therapeutische</p>	

Name der Verbindung	Chemie und Formel
Prontosil ad us vet (Fortsetzung)	

Indikationen

Dosierung

Anwendung bei den einzelnen Tierarten

1 Beim Pferd

Infektion mit *Streptococcus pyogenes equi* oder Staphylokokken und zwar Eitrungen oder Puerperalerkrankung nach Streptokokkenabort. Schwere Geburt zurückbleiben der Nachgeburt.

Streptokokkenpneumonie als Sekundärerkrankung im Anschluß an infektiösen Katarth der Luftwege oder infektiöse Angina Druse (Infektion mit dem *Streptococcus equi*).

Akute septikämische und chronische pyämische Streptokokkenlähme (Arthritis usw.) der Fohlen. Petechialfieber. Morbus maculosus.

2 Beim Rind

Erkrankungen infolge Infektion mit dem *Streptococcus pyogenes* nämlich Bronchopneumonie der Rinder. Streptokokkenpneumonie der Kälber. Akute septikämische oder chronische pyämische Streptokokkenlähme der Kälber (Nabelinfektion). Durchfall der Kälber.

3 Beim Schwein

Infektion mit *Diplostreptococcus* Puerperalerkrankung auch in Verbindung mit dem Kaiserschnitt aus Anlaß abgestorbener oder faulender Feten.

Enzootische Pneumonie der Ferkel. Ferkelfuß.

Tierart

Präparat
Lösung 5%
beim Ferkel
oder im
Ferkel
in jedem
Fall

Pro talb.
Tabletten
in
jedem
Fall

Pferde erwachsene

20 ccm auf
je 100 kg
Körper
gewicht

3 mal täglich
je 10—15 g
3 mal täglich
je 3—5 g

Fohlen bis zu
1/2 Jahr

Rinder

80—100 ccm

3 mal täglich
je 10 g

Ferkel bis zu 3 Mo
naten

2—3 ccm

täglich
0,5—2 g

Läuferschweine

6—9 ccm

etwa
14 Tage lang

Ältere Schweine

10—20 ccm

Hunde

Zwerghunde je nach
Alter

2—3 ccm

0,25—0,6 g
je nach

Hunde von Foxter
riergröße

4—5 ccm

Größe des
Hundes

Hunde von Vorsteh
hundgröße und
große Hunde

6—8 ccm

2—3 mal
täglich

Katzen je nach
Größe0,75 bis 1,5
ccm

0,15—0,3 g
2—3 mal
täglich

Prontosil Lösung 5%ig

Subkutan
injiziert

Innerlich
mit Milch
verrührt

Kälber

10—15 ccm

150 ccm

Name der Verbindung	Chemie und Formel
Prontosil ad us. vet. (Fortsetzung)	

Indikationen	Dosierung
4 Beim Hund Sekundärerkrankung nach der Staupe Virus Infektion (Bronchitis, Pneumonie, Enteritis usw.) Septische Allgemeinerkrankung nach Operationen infizierter Prozesse z. B. Hysterektomie wegen Pyometra, Urethrotomie Septische Puerperalerkrankung in Verbindung mit abgestorbenen oder faulen den Föten	
Rickettsiose der Schafe in Südafrika (Herzwasser Heartwater, Brainwater, Veldziekte, Galziekte) Erreger: <i>Rickettsia ruminantium</i>	Für Schafe von 30 kg Gewicht 10 ccm der Ultron Natrium Lösung intravenös. Behandlung spätestens am 2. Krankheitstage und Wiederholung der Behandlung zwischen dem 3. und 5. Krankheitstage in gleicher Dosierung. Die Ultron Natrium Lösung wird wie folgt hergestellt: 3,5 g Ultron werden mit 100 ccm Natriumlauge und 200 ccm destilliertem Wasser gelöst und auf 300 ccm mit destilliertem Wasser aufgefüllt. Man erhält so eine 10%ige Lösung. Die so hergestellte Ultron Natrium Lösung ist nicht haltbar, muß also jeweils unmittelbar vor dem Gebrauch hergestellt werden. Die Dosierung von 10 ccm der Lösung entspricht 1 g Ultron.

Indikationen	Dosierung				
Zur Chemotherapie bakterieller Infektionskrankheiten insbesondere kokken Infektionen prophylaktisch und therapeutisch wie folgt Beim Pferd Ansteckender Katarrh der Luftwege Pneumonie als Sekundärerkrankung im Anschluß an ansteckenden Katarrh der Luftwege oder infektiöse Angina Akute septikämische und chronische pyämische Fohlenlähme (Arthritis)	Behandlung je Tag				
	Pferd		Morgen	Mittags	Abends
		Anfangs kombinierte Behandlung	90—120 ccm der 20%igen Lösung intravenös	15—20 g Pulver oral	15—20 g Pulver oral
		Bei deutlicher Besserung Fortsetzung mit oraler Behandlung	dreimal täglich 15—20 g Pulver oral		
		In schweren Fällen	zweimal täglich 90—120 ccm der 20%igen Lösung intravenös		

Name der Verbindung	Chemie und Formel
Uliron ad us vet (Hersteller Bayer I G Farbenindustrie AG)	s oben
Eleudron ad us vet	s oben

Indikationen	Dosierung												
tidon) Septische Puerperal erkrankung im Anschluß an Abort Schweregeburth Zu- rückbleiben der Nachgeburth Septische Wundinfektion in folge perforierender Verlet- zungen auch mit Eröffnung der dehnen scheiden und Ge- lenke Eitrige Schnenschei- denentzündung fieberhafte Phlegmone Kastration	Behandlung je Tag												
Beim Rind Bronchopneumo- nie (außer Tuberkulose Nekrobazilliose und Bacte- rium pyrogenes Infektion) Mit Fieber verbundene (bak- teriell komplizierte) Lungen- wurmkrankheit der Jung- rinder Akute fieberhafte Euterentzündung, (mit Aus- nahme der Bacterium Pyo- genes und Coli Infektion) Allgemeine Puerperalinto- xation (Endometritis puer- peralis toxica Lochiametra) d h solange nur saprophy- tische Keime einwirken die lediglich totes Gewebe an- greifen Puerperale Infektion (Vul- vitis Vestibulitis Vaginitis Cervicitis Metritis Para- und Perimetritis puerperalis infectiosa Pyaemie Sepsis oder Septicopyämie) d h wenn bakterielle Krankheits erreger auf dem Lymph- oder Blutwege in das le- bende Gewebe eindringen	<table><tr><th></th><th>Morgens</th><th>Mittags</th><th>Abend</th></tr><tr><td>Fohlen</td><td>Anfangs kombi- nierte Behand- lung</td><td>50—60 ccm der 20 % ige Lösung intravenös</td><td>10 g Pulver oral</td></tr><tr><td></td><td>Bei deutlicher Be- serung Fort- setzung mit ora- ler Behandlung</td><td colspan="2">dreimal täglich 10 g Pulver oral</td></tr></table>		Morgens	Mittags	Abend	Fohlen	Anfangs kombi- nierte Behand- lung	50—60 ccm der 20 % ige Lösung intravenös	10 g Pulver oral		Bei deutlicher Be- serung Fort- setzung mit ora- ler Behandlung	dreimal täglich 10 g Pulver oral	
		Morgens	Mittags	Abend									
Fohlen	Anfangs kombi- nierte Behand- lung	50—60 ccm der 20 % ige Lösung intravenös	10 g Pulver oral										
	Bei deutlicher Be- serung Fort- setzung mit ora- ler Behandlung	dreimal täglich 10 g Pulver oral											
Zur Prophylaxe und Therapie von Puerperal Infektionen und Wundinfektionen durch örtliche Behandlung wie folgt	<table><tr><td>Rind von 400—600 kg</td><td>Zweimal täglich 150—200 ccm der 20 % igen Lösung nach Verdünnung mit der gleichen Menge abge- kocht und am besten destillierten Wassers in- travenös Wiederholung am 2 und 3 Tage nach Bedarf</td></tr><tr><td>Jung- rinder</td><td>Zweimal täglich je 100—150 ccm der 20 % igen Lösung nach der Verdünnung mit der gleichen Menge abgekocht und am besten destillierten Wassers intravenös Wiederholung am 2 und 3 Tage nach Bedarf</td></tr></table>	Rind von 400—600 kg	Zweimal täglich 150—200 ccm der 20 % igen Lösung nach Verdünnung mit der gleichen Menge abge- kocht und am besten destillierten Wassers in- travenös Wiederholung am 2 und 3 Tage nach Bedarf	Jung- rinder	Zweimal täglich je 100—150 ccm der 20 % igen Lösung nach der Verdünnung mit der gleichen Menge abgekocht und am besten destillierten Wassers intravenös Wiederholung am 2 und 3 Tage nach Bedarf								
	Rind von 400—600 kg	Zweimal täglich 150—200 ccm der 20 % igen Lösung nach Verdünnung mit der gleichen Menge abge- kocht und am besten destillierten Wassers in- travenös Wiederholung am 2 und 3 Tage nach Bedarf											
Jung- rinder	Zweimal täglich je 100—150 ccm der 20 % igen Lösung nach der Verdünnung mit der gleichen Menge abgekocht und am besten destillierten Wassers intravenös Wiederholung am 2 und 3 Tage nach Bedarf												
1) Zur Prophylaxe gegen die Puerperal Infektion oder Puerperal Intoxikation des Rindes bei Retentio secun- dinarum	Eine Aufschwemmung von 100 g Marfanil Prontaibin Puder in 200—300 ccm abgekochten Wassers möglichst tief bis in die Spitze der Gebärmutter einlaufen lassen.												

Name der Verbindung	Chemie und Formel
Eleudron ad us ^o vet	s. oben
Marfanil Prontalbin Puder ad us ^o vet	s. oben

Indikationen	Dosierung																							
<p>tiden) Septische Puerperal- erkrankung im Anschluß an Abort Schwere Geburt Zu- rückbleiben der Nachgeburt Septische Wundinfektion in folge perforierender Verlet- zungen, auch mit Eröffnung der Scheidenscheiden und Ge- lenke Eitrige Scheidenschei- denentzündung fieberhafte Phlegmone Mastitis</p> <p>Beim Rind Brucellosen- infektion (außer Tuberkulose Krankheit) und Bacte- rium pyrogenes Infektion) Mit Fieber verbundenen (bak- teriell komplizierte) Lungen- entzündung der Jung- rinder Akute fieberhafte Euterentzündung (mit Aus- nahme der Bacterium Pyo- genes und Coli Infektion) Allgemeine Puerperalintoxi- kation (Endometritis puer- peralis toxica Lochiametra) d. h. solange nur saprophy- tische Keime einwirken die lediglich totes Gewebe an- greifen</p> <p>Puerperale Infektion (Vul- vitis Vestibulitis Vaginitis Cervicitis Metritis Para- metritis Perimetritis puerperalis infectiosa Pyaemia Sepsis oder Septicopyaemia) d. h. wenn bakterielle Krankheits- erreger auf dem Lymph- oder Blutwege in das le- bende Gewebe eindringen</p>	<table><tr><th colspan="5">Behandlung je Tag</th></tr><tr><th rowspan="2">Fohlen</th><th></th><th>Morgens</th><th>Mittags</th><th>Abends</th></tr><tr><th>Anfangs Kombi- nierte Behand- lung</th><td>50—60 ccm der 20 %ige Lösung intravenös</td><td>10 g Pulver oral</td><td>10 g Pulver oral</td></tr><tr><td></td><td>Bei deutlicher Besserung Fort- setzung mit ora- ler Behandlung</td><td colspan="3">dreimal täglich 10 g Pulver oral</td></tr></table> <table><tr><td>Pind von 400—600 kg</td><td>Zweimal täglich 150—200 ccm der 20 %igen Lösung nach Verdünnung mit der gleichen Menge abge- kocht und am besten destillierten Wassers in- travenös Wiederholung am 2. und 3. Tage nach Bedarf</td></tr><tr><td>Jung- rinder</td><td>Zweimal täglich je 100—150 ccm der 20 %igen Lösung nach der Verdünnung mit der gleichen Menge abgekocht und am besten destillierten Wassers intravenös Wiederholung am 2. und 3. Tage nach Bedarf</td></tr></table>	Behandlung je Tag					Fohlen		Morgens	Mittags	Abends	Anfangs Kombi- nierte Behand- lung	50—60 ccm der 20 %ige Lösung intravenös	10 g Pulver oral	10 g Pulver oral		Bei deutlicher Besserung Fort- setzung mit ora- ler Behandlung	dreimal täglich 10 g Pulver oral			Pind von 400—600 kg	Zweimal täglich 150—200 ccm der 20 %igen Lösung nach Verdünnung mit der gleichen Menge abge- kocht und am besten destillierten Wassers in- travenös Wiederholung am 2. und 3. Tage nach Bedarf	Jung- rinder	Zweimal täglich je 100—150 ccm der 20 %igen Lösung nach der Verdünnung mit der gleichen Menge abgekocht und am besten destillierten Wassers intravenös Wiederholung am 2. und 3. Tage nach Bedarf
Behandlung je Tag																								
Fohlen		Morgens	Mittags	Abends																				
	Anfangs Kombi- nierte Behand- lung	50—60 ccm der 20 %ige Lösung intravenös	10 g Pulver oral	10 g Pulver oral																				
	Bei deutlicher Besserung Fort- setzung mit ora- ler Behandlung	dreimal täglich 10 g Pulver oral																						
Pind von 400—600 kg	Zweimal täglich 150—200 ccm der 20 %igen Lösung nach Verdünnung mit der gleichen Menge abge- kocht und am besten destillierten Wassers in- travenös Wiederholung am 2. und 3. Tage nach Bedarf																							
Jung- rinder	Zweimal täglich je 100—150 ccm der 20 %igen Lösung nach der Verdünnung mit der gleichen Menge abgekocht und am besten destillierten Wassers intravenös Wiederholung am 2. und 3. Tage nach Bedarf																							
<p>Zur Prophylaxe und Therapie von Puerperalinfektionen und Wundinfektionen durch örtliche Behandlung wie folgt</p> <p>1) Zur Prophylaxe gegen die Puerperalinfektion oder Puerperalintoxikation des Rindes bei Retentio secun- dinarum</p>	<p>Eine Aufschwemmung von 100 mg Marfanil Prontalbin in 100—200 ccm abgekochten Wassers möglichst tief bis in die Spitze der Gebärmutter einlaufen lassen</p>																							

Name der Verbindung	Chemie und Formel
Marfanil Prontalbin Puder ad us. vet.	s. oben

Anhang

Die Sulfonamide in der Veterinärmedizin

In Anlehnung an die besonders guten Erfolge, die in der Humanmedizin mit den Sulfonamiden gerade bei Streptokokkeninfektionen erzielt worden sind, hat man eine analoge Anwendung auch in der Veterinärmedizin bei Streptokokkeninfektionen versucht, zumal sich gezeigt hatte, daß Prontosil solubile und andere Sulfonamide im Experiment bei Mäusen, die mit Drupe Streptokokken infiziert worden waren, eine Wirkung zeigten. Während z. B. in einem mit Drupe Streptokokken infizierten Versuch von 14 Kontrollmäusen 13 innerhalb von 48 Stunden der Infektion erlagen, lebten von 10 mit Prontosil solubile nur einmal behandelten Tieren bereits 6 einige Tage länger als die Kontrollen. Wiederholte man die Prontosil solubile Injektionen mehrmals, indem man die infizierten Mäuse 1, 8 und 24 Stunden nach der Infektion behandelte, so überlebten von 10 mit Prontosil solubile subkutan behandelten Tieren bereits 9 die 14 Kontrolltiere, die innerhalb von 24—48 Stunden der Infektion erlagen. Die Behandlungsergebnisse wurden um so besser, je länger man die Behandlung, wenigstens für 3—5 Tage, in etwa 8stündigen Abständen fortsetzte. Auch nach den Versuchen von Harms entfaltete Prontosil eine schützende Wirkung bei Mäusen, die mit Streptokokkus pyogenes equi infiziert

Indikationen	Dosierung
2) Scheidenverletzungen und Scheidenquetschungen vorbehandelter Stuten im Anschluß an Schwereburten und Embryotomien	Örtlich Marfanil Frontalbin Puder aufstreuen
3) Beim Rind infizierte Klauengelenkentzündung Klauenoperationen Fremdkörperoperationen septische Stirnhöhlen Entzündung nach einem Hornbruch Infektion in Harnröhren Verletzung	Örtlich Marfanil Frontalbin Puder aufstreuen
4) Kastration der Bullen	Örtlich Marfanil Frontalbin Puder in die Wundhöhle einstreuen
5) Beim Hund eitrige Otitis externa Intertrigo Verletzungen	Örtlich Marfanil Frontalbin Puder aufstreuen

worden waren, von 17 behandelten Tieren blieben 12 gesund während die unbehandelten Mäuse eingingen

Nach Untersuchungen von Seelemann sowie Seelemann und Flint wirken STh und Tibatin auch bei Infektionen mit Streptokokken der Gruppe C besonders das Tibatin

	Anzahl der Tiere	Infektion mit Strept. pyogenes animalis						Strept. Befunde in Milz (M) und Herz (H)
		Es leben x Tage p:					Es leben noch nach 14 Tagen	
Kontrollen	10	2	1	1	1	1	1 ⁺	⁺) negativ
Globucid	10	10	9	9	9	3	⁺⁺)	⁺) 1 M positiv 1 H positiv
Tibatin	10	10	10	9	7	7	7	8 blieben negativ

Bei Versuchen mit Streptokokkus equi waren die Ergebnisse Seelemanns bisher weniger eindrucksvoll, die beste lebensverlängernde Wirkung zeigte hier das Sulfapyrimidin (Pyrimal)

Bei Streptokokken Infektionen von Mäusen mit Stämmen der Gruppe B sahen wir mit verschiedenen Sulfonamiden und Tibatin gute Werte

	I p Infektion mit Stamm B (Seelemann)		
	Anzahl der Tiere	Es leben 48 Stunden	Es bleiben am Leben
Kontrollen	20	4	0
Sulfapyridin Na 01 1% und 2%	10	9	6
Sulfathiazol Na 01 1% und 2%	10	5	2
Debenal Na 01 1% und 2%	10	10	8
Methyldebenal Na 01 1% und 2%	10	8	6

Mäuse infiziert mit Stamm B (Aronson)

■ 1 stündige Kultur 1:100 verdünnt 0.3 ccm i p Behandlung 5mal
1 24 48 72 und 96 Stunden nach der Infektion

	Anzahl der Tiere	Es leben 48 Std nach der Inf	Es leben 8 Ta nach der Inf
Kontrollen	20	0	0
Tibatin 0.4 und 4% s c	10	8	8
Sulfapyridin Na 0.15 und 1.5% s c	10	6	4
Sulfathiazol Na 0.2 und 2% s c	10	5	0
Debenal Na 0.1 und 1% s c	10	10	6

3mal behandelt 1 24 und 48 Stunden nach der Infektion

Tibatin	10	10	8
Sulfapyridin Na	10	6	1
Sulfathiazol Na	10	4	0
Debenal Na	10	9	1
Dosierung je 2 Tiere	0.4% 10	4% 0.2	0.4 10 20
oder entsprechend	0.1% 10	1% 0.2	0.4 10 20 ccm

Es liegen klinische Berichte über die Anwendung des Prontosil bei Drüse, katarrhalischer Bronchitis Morbus makulosus der Pferde bei Puerperalinfektionen der Pferde und Schweine der Streptokokken mastitis der Rinder, bei Streptokokkenseptikämie der Lämmer sowie bei verschiedenen Infektionen von Hunden und Katzen vor

Götze prüfte die Prontoilverbindungen bei den puerperalen Infektionen des Pferdes. Nach den Beobachtungen Götzes betrug die Sterblichkeit der Stuten nach komplizierten Geburten bis zu 50%. Durch eine verbesserte Operations- und Bakkosetechnik, durch prophylaktische Anwendung des Gasödemserums und der Sulfonamide gelang es Götze aber in seiner Klinik die Sterblichkeit in den letzten Jahren auf etwa 10% herabzudrücken. Bakteriologisch handelte es sich bei den weitaus meisten Fällen um Mischinfektionen, bei denen Streptokokken u. Staphylokokken eine besonders große Rolle spielten. Durch große subkutane Prontoisgaben wurden teilweise sehr beachtliche Heilerfolge erzielt, zum Teil sogar in solchen Fällen, die auf Grund früherer Erfahrungen als hoffnungslos angesehen wurden. Götze ist heute dazu übergegangen, jede Stute, die in seiner Klinik voruntersucht eingeliefert wird, während der ersten 3 Tage des Puerperiums vorbeugend zu behandeln. Es wird den Stuten täglich 10—15 g Prontoil ad us. vet. verabreicht, d. h. 200—300 ccm einer 5%igen Prontoil-Lösung. Innerhalb von 3 Tagen werden also insgesamt 30—45 g Prontoil solubile gegeben. Die Injektionen erfolgen subkutan an der Vorbrust.

Zur Heilung bereits eingetretener puerperaler Infektionen wurden zwar keine höheren Einzeldosen verabreicht, wohl aber wurden die Dosen täglich nicht nur einmal, sondern zweimal oder gar dreimal gegeben. Die laufende subkutane Darreichung erwies sich als viel wirksamer als intravenöse Injektionen, da auf diese Weise wesentlich größere Mengen zugeführt werden können als intravenös. Als noch praktischer und ebenso wirksam hat sich nach brieflicher Mitteilung Götzes die perorale Verabreichung von Prontoil rubrum mit dem Trankwasser erwiesen. Die meisten Pferde nehmen das in Wasser aufgeführte Präparat, falls ihnen andere Tränke nicht gereicht wird, ohne Zögern auf. Die Dosis beträgt 3mal täglich 20 g. Die Behandlung wird 3—4 Tage fortgesetzt.

Auch bei puerperalen Erkrankungen des Schweines (Kaiserschnitt bei Vorhandensein fauler Früchte, plazentare Infektionen) konnten mit laufend verabreichten genügend großen Dosen von Prontoil solubile günstige Erfolge erzielt werden. Nach Götze wiederholt sich bei Schweinen mit Störungen der Schwangerschaft die plazentare Infektion während der letzten Tage der Schwangerschaft mit einer Häufigkeit von 15%, die verschleppte plazentare infizierte Geburt mit einer Häufigkeit von 48%, die durch mechanische Hindernisse verschleppte vaginal infizierte Geburt mit einer Häufigkeit von 33%. Der Schwerpunkt aller Maßnahmen muß nach Götze auf zweckmäßige Fütterung und Haltung der Zuchtsauen gelegt werden. Beim schon erkrankten Tier hat sich zur Bekämpfung der plazentaren Infektion folgendes Vorgehen als zweckmäßig erwiesen. In Zwischenzeiten von

etwa 6 Stunden erfolgten 3—9mal wiederholte subkutane Injektionen von Prontosil von 1,0—1,5 g je 30 kg Lebendgewicht so daß je nach Körpergewicht 50—100 ccm der 5%igen Lösung von Prontosil soluble verabreicht wurden. Diese Einzeldosen wurden im Verlauf von 2—3 Tagen täglich 2—3mal gegeben. Wenn die Tiere noch Milch aufnehmen, kann die Verabreichung des Prontosil zweckmäßigerweise und leichter per os geschehen. Die Präparate werden in den genannten Dosen mit einer kleinen Menge mit Wasser verdünnter Milch (2—3 Liter) vermischt vorgesetzt, erst wenn diese kleine Menge aufgenommen ist, erfolgt die weitere Fütterung. Nach Einleitung der Behandlung mit den Sulfonamiden verabreicht Gütze zusätzlich, je nach Lage des Falles, noch 30—50 ccm Kalziumborogluconat, zur Anregung der Wehen Hypophysin oder Orasthin 2—4 ccm und zur Behandlung des Kreislaufs 8,0—10,0 g Traubenzucker in 25%iger Lösung intravenös oder 5—6 ccm Cardiazol 10%ige Lösung subkutan.

Bei fieberhaften Puerperalerkrankungen des Rindes hat Blackert in einer Reihe von Fällen Temperaturabfall und Besserung des Allgemeinbefindens nach der intravenösen Injektion von Prontosil in Dosierungen von $1-3 \times 5$ g, $1-5 \times 7$ g und $1-3 \times 15$ g in Lösung feststellen können. Die 7 g Dosierungen sind mit oralen Gaben von $1-2 \times 80$ g Prontalbin verbunden worden. Ohne sachgemäße Lokalbehandlung des entzündeten Uterus wäre eine Heilung aller Tiere kaum möglich gewesen. Versuche prophylaktisch bei gefährdeten Puerperium Prontalbin in der Gesamtdosierung von 65—95 g an 2—3 Tagen nach der Geburt und in einem Falle von 165 g an 5 Tagen zu verwenden, haben kein eindeutiges Ergebnis erkennen lassen.

Bei der Druse der Pferde kann in entsprechender Weise — wie bei der Behandlung der puerperalen Infektion des Pferdes angegeben — vorgegangen werden. Meist sind jedoch bisher die verabreichten Mengen wesentlich kleiner gewesen.

Über die Wirkung des Prontosil ad us vet beim Pferd haben Brustle, Luckes, Hansen (Dänemark), Bayer, Leo u a berichtet. Brustle gab beim Petechialfieber der Pferde Dosen von 50—160 ccm der 5%igen Prontosil soluble Lösung intravenös. Die frühzeitige Anwendung führte zu einer schnellen Beseitigung der Petechien. Die erhöhte Körpertemperatur sank, weiterhin trat eine günstige Umstimmung des Allgemeinbefindens der Pferde auf, die bestehenden Ödeme und Quaddeln werden jedoch nur wenig beeinflusst.

Luckes hat beim Petechialfieber von der Prontosilbehandlung Nachlassen des Fiebers, der Schwellung und Heilung gesehen.

Leo hat bei drusekranken Pferden, bei denen eine deutliche Prontosilwirkung erkennbar oder anzunehmen war folgende Dosierungen verabreicht:

- 1 intravenös täglich 80—120 ccm der Prontosil lösliche Lösung, Gesamtdosen bis zu 655 ccm,
- 2 intramuskulär täglich 40—50 ccm, Gesamtdosen bis zu 220 ccm
- 3 peroral 10—15 g Prontalbin bis zu Gesamtdosen von 90 g Teilweise wurde die Injektionsbehandlung mit der oralen Verabreichung kombiniert

Die nichtbehandelten Kontrolltiere konnten ohne Ausnahme nicht so schnell wie die mit Pronto-injektionen resp oralen Pronto-gaben behandelten Tiere geheilt werden. Vor allem dauert bei den nicht behandelten Tieren die endgültige Abheilung nach dem Abklingen der Hauptsymptome der Druse viel länger. Am ausgesprochensten war die Wirkung nach großen oralen Gaben. Kurzzeithäuser verwendete mit Erfolg eine Tagesdosis von 50—100 ccm der 5 resp 10%igen Prontosil Lösung.

Bei dem wechselvollen Bild der Druse ist jedoch eine endgültige Beurteilung der Heilerfolge bei der bisher verwendeten Dosierung noch nicht möglich. Die frischen Erkrankungen dürften der Behandlung besser zugänglich sein als schon chronisch gewordene. Vor allem aber scheinen in der Veterinärmedizin noch nicht genügend oft die maximal verträglichen Anfangsdosen Verwendung gefunden zu haben, wie sie sich auch in der Behandlung der bakteriellen Infektionen des Menschen als optimal wirksam herausgestellt haben. Nur allzu oft sind lange Zeit verzettelte Dosen verabreicht und zwischen den einzelnen Gaben un zweckmäßig lange Pausen eingelegt worden. Es wäre zweifellos richtiger, durch hohe Anfangsdosen einen raschen Anstieg der Reilmittel im Blut und in den Geweben zu erzielen und diesen Blutspiegel für mindestens 3—4 Tage durch genügend oft wiederholte Gaben aufrechtzuerhalten. Daß z. B. die bisher in den allermeisten Fällen täglich verabreichten Prontulingaben noch wesentlich zu steigern sind, geht aus den Mitteilungen von Steck hervor, welcher 100—110 g als Toleranzgrenze für eine einmalige Dosis beim erwachsenen Pferd ermittelte. Die Wirkung einmaliger hoher Dosen war nach den Untersuchungen von Steck beim drusekranken Pferd in den meisten Fällen auch nicht von Dauer, am 3 und 4 Tag nach der Behandlung stieg die Temperatur wieder an. Steck gab erwachsenen Pferden mit Druse auch 80 g Sulfamid (= Prontalbin) in zweitägigen Abständen. In einigen Fällen wurden nach hohen Anfangsdosen in den nächsten Tagen 30—45 g täglich verabreicht. Die wiederholte Behandlung, ob täglich oder in Intervallen von 2 Tagen durchgeföhrt, zeigte 17 positive, 8 negative, 9 zweifelhafte Ergebnisse. Die 48stündige Pause zwischen den einzelnen Gaben ist aber wahrscheinlich auch noch zu groß und gestattet den Drusestreptokokken teilweise im behandlungsfreien Intervall eine Erholung. Bei Behandlung der Druse mit Sulfonamiden müssen nach Steck gleichzeitig

die folgenden Grundregeln berücksichtigt werden

- 1 Strikte Ruhigstellung während der fieberhaften Erkrankung
- 2 Ruhestellung während einer dreitägigen völlig fieberlosen Rekonvaleszenzperiode und dann allmähliche Gewöhnung an Bewegung und Arbeit

Jakob verwendete Prontosil solubile zur Behandlung einer Drüsenepidemie, an der in einem Regiment 260 von 650 Pferden erkrankten. Die Seuche verlief verhältnismäßig schwer mit Vereiterung der Ohrspeicheldrüsen, tiefliegenden Abszessen in der Backen- und Halsmuskulatur, Entzündungen der Rachenschleimhaut und erheblichen Störungen des Allgemeinbefindens. Alle Pferde erhielten in Abständen von 8 Stunden je 40 ccm 5%ige Prontosil-Lösung subkutan. Auf diese Weise wurde der Organismus wenigstens 24 Stunden lang laufend unter Prontosileinwirkung gehalten. Schon durch diese dreimalige Prontosilapplikation ist der Verlauf der Drüsen günstig beeinflusst worden, das Allgemeinbefinden der Tiere besserte sich rasch, viele Schwellungen, die erfahrungsgemäß auf in der Tiefe sich bildende Abszesse hinwiesen, sind infolge Resorption ohne Eröffnung geheilt. Lungenerscheinungen und Nasenausfluß gingen schnell zurück. Trotz der hohen Erkrankungsziffer ist nach Einsetzen der Prontosilbehandlung kein Pferd mehr an Drüsen eingegangen.

Kantscheff prüfte an der Medizinischen Tierklinik der Universität Berlin Prontosil solubile und Prontalbin bei Influenza der Pferde. Von der 5%igen Prontosil-Lösung wurden Mengen von 100–300 ccm injiziert, die Prontalbindosierung betrug 10 g pro die. Ein eindeutiger Einfluß der Medikamente auf den Verlauf der Krankheit war nicht zu erkennen; dagegen ist der größte Teil der Pferde frei von Sekundärinfektionen geblieben, obwohl die Gelegenheit zu einer Infektion mit Brustseuche, Brüsseler Krankheit oder Drüsen vorhanden gewesen ist. Kantscheff empfiehlt deshalb die kombinierte Prontosil-Prontalbin-Behandlung auch bei der Influenza der Pferde durchzuführen, um die erwähnten Sekundärinfektionen und Nachkrankheiten auszuschalten.

Auch bei Bronchopneumonie der Pferde erzielte Steck mit der geschilderten Behandlung günstige Ergebnisse.

Bei Fohlen mit Fohlenlahme, die sonst erfahrungsgemäß innerhalb einer Woche tödlich endet, hat Hillerbrand Erfolge mit Prontosil gesehen. Sechzehn solcher Fälle sind während der fieberhaften Erkrankung mit intravenösen Injektionen und nach dem Abklingen des Fiebers mit Prontalbin-tabletten oral behandelt und geheilt worden. Die Tabletten sind 3–4 mal täglich eine Woche lang gereicht worden. Sieben weitere Erkrankungsfälle sind tödlich ausgegangen, davon sind drei von vornherein aussichtslos gewesen, weil die Tiere schon bei der Geburt krank gewesen sind.

Labelle verabreichte bei der Fohlenlähme die teils als Septikämie, teils als Omphalophlebitis bei neugeborenen Fohlen auftritt und der 15—20% aller in der Provinz Quebec geborenen Fohlen erliegen, Sulfanilamid (= Prontosil) in 200 Fällen mit einem alle Erwartungen übertreffenden guten Heilerfolg. Die an Polyarthritiden leidenden Fohlen wurden wie folgt behandelt:

1 Tag	5 ml mit 3 Stunden Zwischenraum	1 g
2 Tag	4 ml , 3 ,	1 g
3 Tag	3 ml , 4 ,	1 g
4 Tag	2 ml , 6	1 g
5 Tag	1 g am Mittag	

Das Sulfonamid wurde in gleicher Menge mit Natriumkarbonat in Stutenmilch gegeben. Heilung trat in 95% der behandelten Fälle ein, bei 2 Tieren die außerdem noch eine Pneumonie hatten verzögerte sich die Heilung auf 12—15 Tage.

Da in der tierärztlichen ambulanten Praxis die Forderung nach 2—3mal täglich zu wiederholenden Injektionen oft nicht zu erfüllen ist, dürfte die zusätzliche perorale Prontosilbehandlung in den allermeisten Fällen zweckmäßig sein, indem man entweder das Medikament in Milch oder Schleim mit der Flasche verabreicht oder aber im Trinkwasser löst resp. dem Futter als Pulver beimischt. Auch zur Nachbehandlung zunächst kombiniert behandelter Fälle dürfte diese Form der oralen Sulfonamidbehandlung zweckmäßig sein.

Bei akuten Phlegmonen an den Hintergliedmaßen der Pferde verwendete Gelbrecht intravenöse Injektionen von 200—300 ccm Prontosil Lösung 5%, die die Behandlung dadurch unterstützten, daß sie zu einem schnellen Temperaturabfall und schneller Besserung des Allgemeinbefindens führten. Einen Einfluß auf die in Folge der akuten Phlegmonen entstehenden Verdickungen der Haut und Unterhaut hatte die Prontosildarreichung nicht. Vielleicht läßt sich hier in Kombination mit einer chirurgischen Behandlung und der später erwähnten lokalen Anwendung der Sulfonamide wesentlich mehr als bisher erreichen. Die lokale Behandlung dürfte sich auch bei den Kastrationen gut bewähren, zumal Schopper schon bei allgemeiner Anwendung des Prontosil (100—200 ccm 1%) in Kombination mit Tetanusserum erfolgreiche Kastrationen selbst bei bestehender fieberhafter (40—41°C) Orchitis und Periorchitis durchführen konnte.

Schlaak punktierte das Kniegelenk von Pferden von einer der Verletzung gegenüberliegenden Stelle, durchspulte das Gelenk mit Prontosil und führte anschließend eine nicht ganz dichte Naht der Weichteile nicht der Gelenkkapsel durch. Danach wurde das Gelenk nochmals mit Prontosillösung gefüllt und ruhig gestellt. Von 16 Kniegelenksverletzungen konnte er 12 auf diese Weise heilen.

Der infektiöse Katarrh der Luftwege, die infektiöse Bronchopneumonie und die infektiöse Angina des Pferdes (Fieber, Regurgitieren schleimig-eitriger Nasenfluß) ließen sich durch Prontosilbehandlung deutlich beeinflussen, so daß die Erkrankungen einen guten Verlauf nahmen und abheilten. In frischen Fällen konnten sie sogar kuriert werden. Wahrscheinlich wirkte sich hierbei der günstige Einfluß des Prontosil auf die Sekundärinfektionen mit dem Streptokokkus pyogenes equi aus, so daß auch die primäre Virusinfektion leichter abheilt. Schermer bezeichnet den ansteckenden Katarrh der Luftwege oder die „Pferdegrippe“ als die verlustreichste Pferdeseuche dieses Krieges und die Behandlung mit STh und einer neuen Sulfonverbindung als unzweifelhaften Fortschritt in der Therapie dieser Erkrankung. Bei einem Pferd mit akuter, doppelseitiger Pneumonie verabreichte Hansen 100 ccm 5%ige Prontosil lösliche Lösung s. c. Schon nach 4—5 Stunden war eine wesentliche Besserung festzustellen, die innerhalb der nächsten 2 Tage fortschritt.

Von demselben Autor konnten bei Kalbern und Färsen mehrere Fälle von Pneumonien durch Injektionen von 40—70 ccm der 5%igen Prontosil Lösung im Laufe von 8 Tagen geheilt werden. Welsch behandelte Kalber mit ansteckender Lungen- und Brustfellentzündung, indem er ihnen intravenös 10—20 ccm Prontosil lösliche und außerdem 2mal täglich 3 g Prontalbin in Milch verrührt gab. Blackert hat die Anwendung des Prontosil bei der Bronchopneumonie der Rinder als regelmäßig wirksam empfohlen.

Für STh (Cibazol) bei Rinderpneumonien hat Andres folgende Dosierung empfohlen:

1. Tag 50 ccm i. v., außerdem noch 8 Tabletten oral
2. Tag 3mal 7 Tabletten
3. Tag 3mal 6 Tabletten
4. Tag 3mal 5 Tabletten

Bei den Mastitiden der Rinder, die durch Streptokokken und Staphylokokken verursacht werden und 1—4 Euterviertel ergriffen haben, erreichte Hansen durch Prontosilbehandlung eine Heilziffer von 75—80% sofern die Behandlung in den ersten 3—4 Tagen vorgenommen wurde. Bisweilen genügte nach Hansen in akuten Fällen schon eine einmalige subkutane Injektion von 50—70 ccm der 5%igen Prontosillösung bei schweren und fieberhaften Mastitiden der Rinder.

Tapken verwendete 0,5—1,5%ige Lösungen von Prontosil in Mengen von 100 ccm zur Spülung von infizierten Eutervierteln. Reizwirkung an den behandelten Eutern wurde bei Verwendung von 0,5%igen Lösungen nicht beobachtet, aber auch in der Mehrzahl flockenfrei wurde, in einigen Vierteln die lokal behandelt wurden wurde Keimfreiheit erzielt. In einigen Fällen ist Milchrückgang ein

getreten Eine alleinige Lokalbehandlung dieser Art scheint also unzureichender wirksam zu sein als eine Allgemeinbehandlung Nusser erzielte bei 15tägiger Behandlungsdauer und täglichen Dosen von 0.02 g Prontosil soluble intravenös injiziert und 0,075 g Prontalbin pro Kilogramm Körpergewicht, zum Teil auch noch höheren Dosen, oral verabreicht bei chronischem Galt keine entscheidenden Erfolge in der Weise, daß völlige und dauernde Streptokokkenfreiheit der Euter erzielt wurde Lucke² beschrieb bei zweimaliger i v Infusion von 200 ccm 5%iger Prontosillösung einige Erfolge bei schweren fieberhaften Mastitiden des Rindes Blackert läßt auf Grund einer Untersuchungen die Wirkung des Prontosil bei durch Streptokokken verursachten Mastitiden offen bisweilen sah er in solchen Fällen die mit hohem Fieber und wesentlichen Störungen des Allgemeinbefindens einhergingen eine Besserung und einen Temperaturabfall bei Mastitiden, die durch Bact. Coli oder Bact. pyogenes hervorgerufen wurden sah er keine Wirkung Bei einer akuten Mastitis der Schweine jedoch war die Behandlung erfolgreich Fritsch³ behandelte den gelben Galt bei 50 Kühen mit S Th (Cibazol) Am 1 Tag gab er 15 Tabletten à 2 g per os dazu 10 ccm der 10% Lösung des Na Salzes i v oder i m, am 2 Tag 2×15 Tabletten am 3—6 Tag 2×10 Tabletten am 7—10 Tag 2×7—8 Tabletten 4—5mal täglich wurde ausgemolken Es wurden 88% Heilungen erzielt Am besten sprachen frisch infizierte Fälle an Diejenigen Fälle bei denen bereits Indurationen im Parenchym bestanden heilten nicht aus

Andres konnte beim gelben Galt mit S Th keine Heilung erzielen

Eine ausgezeichnete Wirkung haben die Sulfonamide nach Götze (briefliche Mitteilung) bei allen Kalberkrankheiten außer der Pyogenesbazilliose Lebensrettend wirkte bei Streptokokken Pneumokokkeninfektionen Sepsis und besonders Coliruhr aber auch bei Paratyphus und Nabelentzündungen die per os Verabreichung der Sulfonamide (Prontosil rubrum Prontosil soluble Prontalbin) 3—4mal täglich je 2 g mit der Milch während einiger Tage

Bei Hunden hat das Prontosil nach Ullrich (Prag) Wirkung gezeigt

- 1 bei fieberhaften Erkrankungen der oberen Luftwege mit Ausnahme der Staupe

- 2 bei fieberhaften Erkrankungen des Magen Darmkanals

- 3 bei Wundinfektionen Bißwunden

- 4 bei fieberlosen und fieberhaften Bakteriurien

- 5 bei fieberhaften Erkrankungen der weiblichen Geschlechtsorgane

Nach Ullrich hat sich die folgende Dosierung bewährt

5%ige Prontosil Lösung

Zwerghunde je nach Alter	0.75—1.5 ccm
Hunde von Foxterriergröße	2—3 ccm
Hunde von Vorstehhundgröße	4—5 ccm
große Hunde	6—8 ccm

Die Injektion erfolgte in der Regel 2mal täglich intramuskulär in den Oberschenkel unter Wechsel der Gliedmaßen

Prontalbin Tabletten

Verabreicht wurden $\frac{1}{2}$ —2 Tabletten 2—3mal täglich

Ullrich verfügt über eine Erfahrung an weit über 100 behandelten Fällen. Selbst bei aussichtslosen Fällen von schwerer Wundinfektion mit Störung des Allgemeinbefindens, z. B. 41,4° Fieber, 200 Pulsen pro Minute, ging die Temperatur innerhalb 48 Stunden nach der Prontosilbehandlung zur Norm zurück. Auch bei hochfieberhaften Anginen von Katzen bewahrte sich nach den Erfahrungen von Ullrich das Prontosil. Auch Whitcher und Smith sahen bei Hunden und Katzen Erfolge mit Prontosil bei Metritis, Enteritis und anderen Infektionen. Haselden verwendete es erfolgreich bei Hunden mit Euterabszeß, Pyelonephritis und Metritis. Ähnliche Berichte über die Wirkung des Prontosil bei Hunden liegen von de Millas u. a. vor.

Die bei Jungfuchsen als „Dickkopf“ bezeichnete Streptokokkeninfektion, die von Verletzungen des Zahnfleisches ausgeht, ließ sich nach Baumer durch intramuskuläre Injektionen von 3—4 ccm einer 5%igen Prontosil-Lösung im Abstand von 6—8 Stunden in 1—7 Tagen heilen. Nach den Erfahrungen von Schoop kommen Todesfälle bei dieser Behandlung kaum noch vor. Die Gesundung geht erstaunlich schnell vor sich. Rezidive jedoch kann man mit Sicherheit nur durch eine mehrtägige Behandlung vermeiden.

Die von Dochez und Slanetz erfolgte Mitteilung über die Wirkung von Sulfonamiden bei Staupe ist nicht bestätigt worden. Jedoch zeigten Prontosil und Sulfanilamid auf die bei Staupe auftretenden Sekundärinfektionen einen günstigen Einfluß. Die von Marcus und Necheles u. a. bei staupekranken Hunden erzielten guten Erfolge mit peroraler Darreichung von Prontalbin oder intramuskulären Injektionen von Prontosil solubile (1 ccm/kg) sind wahrscheinlich auf diese Weise zu erklären.

Da man beim Menschen mit Prontosil und anderen Sulfonamiden auch bei Bang-Infektionen und Maltafieber Heilerfolge sah, sind diese Substanzen gelegentlich auch schon in der Veterinärmedizin angewendet worden, doch fehlen hier noch mehr als bei anderen Infektionen ausgedehnte systematische Untersuchungen mit großen Dosen, um endgültige Schlüsse für die Prophylaxe und Therapie ziehen zu können.

Rinder vertragen nach den bisher vorliegenden Erfahrungen erhebliche Sulfonamiddosen, insbesondere bei kombinierter intravenöser, subkutaner und peroraler Behandlung. Nach Götze können auf 1 kg Körpergewicht 0,02—0,025 g Prontosil subkutan und gleichzeitig etwa 0,1 g Prontalbin per os täglich ohne Störungen der Ge-

sundheit gegeben werden. Auf Grund unserer experimentell erzielten Erfahrungen dürften mit den bisher geprüften Sulfonamiden bei Bang-Infektionen der Großtiere die zu erwartenden Erfolge jedoch geringer sein als beispielsweise die bei Streptokokkeninfektionen erreichten. Auf die im Experiment von verschiedenen Autoren erzielten Ergebnisse ist bereits hingewiesen worden (vgl. S. 180). Montgomery erzielte anscheinend mit Tagesdosen von 10 g bei einer Brucella infizierten Ziege einen Behandlungserfolg. Hansen sah bei Rindern durch 3—6 Prontosilbehandlungen keinen hemmenden Einfluß auf den Verlauf der Brucellose injiziert wurden täglich 120—200 ccm Prontosil solubile subkutan auch 9 g P. A. täglich per os 6 Tage lang führte zu keiner Heilung. Vielleicht bieten prophylaktische Maßnahmen mehr Aussicht auf Erfolg. Bei einigen Fällen scheint Prontosil rubrum in Dosen von 10—20 g täglich dem Trinkwasser zugegeben das Verkalben bei gefährdeten Kühen verhindert zu haben wenn es einige Wochen vor der Geburt gegeben wurde.

Götze faßt seine bisherigen Erfahrungen wie folgt zusammen: Die Versuche beweisen einwandfrei, daß eine Behandlung der Brucellose des Rindes mit kleinen und einzelnen Dosen von Prontosil und Prontalbin völlig aussichtslos ist. Selbst die Ergebnisse der in den geschilderten Versuchen durchgeführten fortlaufenden und hoch dosierten Behandlung lassen kaum Hoffnungen auf Heilerfolge zu. Immerhin bleibt nach dem Verhalten einiger Versuchstiere im Heilversuch sowohl als auch im Umräumungsversuch die Frage offen, ob nicht doch mit noch höheren täglichen Einzeldosen der Sulfanilamidpräparate die natürlich vorhandene Heiltendenz infizierter nicht mehr gravidier Tiere erfolgreich gefördert und unterstützt werden kann.

Nach den Versuchen dürften für weitere wissenschaftlich experimentelle Prüfungen am Großtier in dieser Richtung insbesondere das oral zu verabreichende Prontalbin oder das injizierbare Tibatin in Frage kommen.

Bei dem durch die *Rickettsia ruminantium* bedingten Herzwassersieber der Schafe, das für den Schafzüchter in Afrika von großer Bedeutung ist, da es oft große Verluste verursacht, erzielte Neitz durch Injektionen von Ultramarin eine erhebliche Herabsetzung der Mortalität. Die zur Injektion verwendeten Lösungen stellte Neitz in der Weise her, daß er 1 g Ultron mit 286 ccm Normalnatriumauge in Wasser und 20 ccm Ioste. Bei der Keratokonjunktivitis der Schafe, die in Südwestafrika bis zum völligen Verlust der Augen führt, verwendete Mitscherlich eine Salbe, die 1% Rivinol und 2% Ultron enthielt. Wenn die Behandlung täglich erfolgte, trat rasche Heilung ein.

Enigk und Ryjnet haben die sog. Pferdesterbe, eine Virusinfektionskrankheit der Pferde in Südwestafrika, in wiederholten Fällen

durch intramuskuläre Injektionen von Prontosilösung in hoher Dosierung zur Heilung gebracht

Gegen die bei Tieren in China weitverbreitete Paragonimiasis (Lungenegelkrankheit), die gelegentlich auch beim Menschen auftritt, verwendeten Yokogawa und Ro mit gutem Erfolg Prontosil lösliche. Bei drei experimentell infizierten Hunden gaben sie neben Emetin Prontosil Lösung intramuskular, und zwar bei einem 17,7 kg schweren Hund 37,4 ccm der 2,5%igen Lösung und 0,145 g Emetin resp 28 ccm Prontosil und 0,13 g Emetin bei einem 19 kg schweren Tier. Im Verlauf der Behandlung nahmen die sonst ovalen Eier eine runde Form an, die Schalen wurden dünn und unregelmäßig und verschwanden schließlich aus dem Sputum. Die Würmer in den Zysten degenerierten und starben ab. Es trat Verkalkung resp Vernarbung der Herde im Hunde, die allein mit Emetin behandelt wurden, zeigten keine Abnahme der Eier im Sputum. Beim Menschen wurden mit Erfolg 60—165 ccm der Prontosil Lösung intramuskular und von dem 4%igen Emetinchlorid insgesamt 12—23,5 ccm 1 v innerhalb von 7—17 Tagen gegeben. Bei experimentellen Rotlaufinfektionen zeigten die zahlreichen bisher von uns geprüften Sulfonamide keine bemerkenswerte Wirkung. Rosler beobachtete bei Mäusen, die mit Schweinerotlaufbakterien infiziert worden waren mit SP und ST geringe Erfolge, meistens nicht mehr als eine Verlängerung der Inkubationszeit. Ein endgültiges Urteil über die Heilwirkung des Sulfathiazol beim Rotlauf der Schweine läßt diese Veröffentlichung aber nicht zu, weil nur einige wenige Schweine in den praktischen Versuch eingeschaltet worden sind. Das letzte Wort in dieser Frage wird die tierärztliche Praxis sprechen müssen. Versuche mit Sulfathiazol zur Heilung des Schweinerotlaufs sind im Gange.

Die Sulfonamide sollen sich sehr gut bei Jungschweinen zur Bekämpfung von Paratyphusinfektionen, Pneumoenteritis und Mammitis bewährt haben (Marrenac Darrou).

Über Behandlungserfolge bei Hühnercholera mit Sulfapyridin berichtete Shanks.

Gute Aussichten auf praktische Erfolge durfte in der Veterinärmedizin die Behandlung des Pararanschbrands mit Marfanil bieten. Über die experimentellen Grundlagen dieser Behandlung ist in Kapitel IV des experimentellen Teiles ausführlich berichtet worden. Da Pararanschbrandinfektionen auch im Anschluß an Geburten, Kastrationen usw. auftreten, durfte bisweilen auch eine lokale Behandlung neben der peroralen Marfanildarreichung und Serumbehandlung in Frage kommen, indem man die zugänglichen Wunden mit Marfanil Prontalbin Puder 1+9 dick bestreut und in den Uterus des Marfanil Prontalbin Puder in geeigneter Form einführt.

Die lokale Wundbehandlung mit Marfanil Prontalbin Puder, die sich auf Grund bereits in der Humanmedizin vorliegender Berichte

sehr gut bei den verschiedensten Wundinfektionen bewährt hat, dürfte auch in der Veterinärmedizin noch ein weitgehendes Interesse erlangen, zumal es gleichzeitig gegenüber vielen Wundinfektionserregern wie Streptokokken Staphylokokken und anaeroben Keimen eine Wirkung entfaltet.

In der Veterinärmedizin hat die *Retentio secundinarum* beim Rind eine große volkswirtschaftliche Bedeutung im Großdeutschen Reichsgebiet rechnet man nach Götze mit 500 000 Fällen im Jahr. Um Infektionen und ihre Folgeerscheinungen — Milch Fleischverlust Siechtum und Tod — zu vermeiden, hat Götze das folgende Verfahren erfolgreich angewendet. Nach der vollständigen oder auch unvollständigen Abnahme der Nachgeburt werden 100 g Marsanal Prontalbin Puder mit etwa 200 ccm abgekochtem Wasser tüchtig aufgeschüttelt als kleine Infusion in die Tiefe der Gebärmutter eingeschwemmt — „Das klinische Bild kommt auf Grund der bisherigen Erfahrungen nach der Abnahme insbesondere nach der Frühabnahme der Nachgeburt und sofortigen Behandlung mit Marsanal Prontalbin dem Hauptziel der Therapie ein möglichst normales Puerperium zu erreichen sehr nahe. Futteraufnahme Allgemeinbefinden Körpertemperatur, Kreislauf erleiden nur geringgradige Störungen. Das Keimwachstum in der Gebärmutter wird zwar nicht vollkommen aufgehoben aber doch erheblich eingeschränkt und in seinen Auswirkungen begrenzt. Dem ärztlich Denkenden wird die Tatsache ohne weiteres verständlich sein, daß die besten Erfolge mit der Frühabnahme der Nachgeburt und der im gewissen Sinne vorbeugenden Frühbehandlung mit Marsanal Prontalbin erzielt werden. Ein Mittel welches mit den Anfängen einer Besiedlung fertig wird braucht noch lange nicht in der Lage zu sein die voll ausgeprägte Infektion zu heilen. Am allerwenigsten wird das der Fall sein können wenn die Behandlung erst einsetzt nachdem durch örtliche oder allgemeine Intoxikation oder Infektion bereits anatomische Gewebe- und Organveränderungen eingetreten sind.“

Auch Kergel bestätigte die guten Erfahrungen der M.P. Anwendung bei *Retentio secundinarum* des Rindes. Die Prozentzahl der Heilungen nach der von Götze angegebenen Methode betrug nach den Erfahrungen von Kergel 75 % II.

In der Humanmedizin hat man auf große Wunden bis zu 20 g dieses Pulvergemisches aufgestreut und gute Heilerfolge erzielt ohne schädliche Nebenwirkungen zugehen. Bei frischen Wunden wurde das Pulver weitgehend resorbiert mit dem Verschwinden der Infektion und dem Auftreten frischer Granulationen wird die Resorption geringer so daß auf diese Weise von selbst eine gewisse Regulierung der Dosierung eintritt und allmählich die Dosis beim Verbandwechsel mehr und mehr herabgesetzt werden kann.

Mitteilungen über die lokale Wundbehandlung mit Sulfonamidpräparaten in der Tierheilkunde liegen von Vohringer vor. Er behandelte damit die Pferde mit Operationswunden, nach Embryotomie, Kühe mit Scheidenriß, Hornbruch usw. Er bestreute das gesamte Wundgebiet mit MP-Puder, besonders gut bewahrte sich diese Behandlung nach Embryotomien und im Anschluß an Schweregeburten, er brachte 1—2 Hände voll MP-Puder in den Uterus und die Scheide ein. Bei Operationswunden wurde MP-Puder schon vor Anlegen der Nahte aufgestreut, nach dem Knüpfen der Nahte nochmals. Die Wiederholung der Lokalbehandlung erfolgte im allgemeinen nach 2 Tagen. Bei Hunden bewahrte sich MP-Puder zur Behandlung aller Biß-, Riß- und Quetschwunden.

Bei der eitrigen Sehnenscheidenentzündung beim Pferd erzielte Bolz durch Incision und Einbringung von Martanal-Prontalbin in die Wundhöhlen in 17 Fällen Heilung innerhalb von 7 Wochen.

Bei den experimentellen Drüsenstreptokokkeninfektionen übertrefft das Tibatin die Wirkung der Sulfonamide erheblich, wenn auch nicht ganz im selben Ausmaß wie bei den Infektionen mit β -hämolytischen Streptokokken Gruppe A. Es ist also sehr wohl vorstellbar, daß man mit den neuen Präparaten die bisher erzielten praktischen Ergebnisse noch weit übertreffen kann, indem man diese hochwirksamen Substanzen in solchen Fällen, in denen die bisherige Therapie nicht zum Ziel führte, in der erprobten Dosierung des Prontosil zusätzlich zu den per os Gaben von Prontosil oder Prontalbin verabreicht. Vor allem aber wird es notwendig sein, auch mit den bereits der Veterinärpraxis zugänglichen Substanzen noch weitere systematische Erfahrungen zu sammeln über die bei einzelnen Krankheiten anzuwendenden optimalen Dosierungen. Verglichen mit den Dosen, die von den Sulfonamiden in der Humanpraxis mit Erfolg angewendet werden, sind in der Veterinärmedizin entsprechend hohe Dosen bisher nur selten zur Anwendung gekommen.

Literatur

- Andres, Schweiz. Arch. f. Tierheilkunde 1944 41
 Bäumer, Der dtsh. Feltztierzüchter 1941 H. 4 ■
 Bayer, Tierärztl. Rdsch. 1937 Nr. 40
 Bolz, D. T. W. T. R. 1944 61
 Brustle, Z. Vetkde. 1936 H. 9 S. 372
 Blackert, Verträglichkeit und Behandlungsversuche mit Prontosil bei Pindern. Inaug. Dissert. Hannover 1938.
 Darrou, Les Cahiers de Méd. Vét. 1943 Nr. 4 S. 6
 Diernhofer, Wien. Tierärztl. Wschr. 1943 97
 Dochez und Slanetz, Science (N. Y.) 50 401 (Febr. 1938)
 Enigk und Paynet, J. South African Vet. Med. Assoc. 10 180 (1939)
 Fritsch, Schweiz. Archiv f. Tierheilkunde 85 75 (1943)

- Gelbrecht Über die Entzündung der akuten Phlegmone an den Hintergliedmaßen des Pferdes und ihre Behandlung mit Introcid und Prontosil Inaug Dissert. München 1939
- Götze Dtsch. tierärztl. Wschr 1939 Nr 27 471 Nr 47 637 Nr 49 50 729
- Untersuchungen Erfahrungen und Gedanken zur Retentio secundinarum des Rindes Dtsch. tierärztl. Wschr 50 Nr 1/2 4—8 (1947) D T W 1942 Nr 29 30 314
- Hansen Behandlungsversuche mit Prontosil bei der Bangbakterieninfektion der Rinder Inaug. Dissert. Hannover 1939
- Medlemsbl. Danske Dyrlægeforening 1939 Nr 23 Pef. Vet. Med. Nachr. 1940 Heft 3 S. 51
- Haselden Vet. Rec 1938 Nr 15 439
- Harms Dtsch. tierärztl. Wschr 1937 510
- Hillerbrand Münch. tierärztl. Wschr 1936 267 1937 101
- Jakob Z. Vet. Med. 1941 Nr 9 315
- Kantscheff T. R. 1941 Nr 35 418 Nr 36 477
- Kergel B u. M. T. W. und N. T. W. II 18 14 (1944)
- Köhn Inaugural Dissertation Hannover 1944
- Kurzenhäuser Dissertation München 1939
- Labelle Vet. Med. 1938 Nr 11 498
- Luckes Vet. med. Nachr. 1938 H. 4/5
- Marcus und Necheles Proc. exp. Biol. Med. 38 385 (1938)
- Marrenac Bull. Mensuel de la Soc. Vet. de France Nr 1 15 (1947)
- Mitscherlich Berl. u. Münch. tierärztl. Wschr 1941 Nr 34 408
- Montgomery Vet. Rec. Bd 50 380 (1938)
- de Millas Landarzt 1927 Nr 37 437
- Neitz Berl. u. Münch. tierärztl. Wschr 1939 Nr 9 134
- Niemand Zschr. f. Vet. Kunde Bd 50 29 (1943)
- Niemand Zschr. f. Vet. Kunde 55 29 (1943) und B u. M. T. W. 1947 65
- Nusser Behandlungsversuche mit Prontosil bei gelbem Galt. Inaug. Dissert. Hannover 1938
- Posler D. T. W./T. R. Nr 17/18 169 (1943)
- Schermer B u. M. T. W. u. N. T. W. Nr 13/14 S. 101 (1944)
- Schlaak D. T. W./T. R. 1943 144
- Schoop D. T. W./T. P. 1943 163
- Schopper Vet. med. Nachr. Behringwerke 1940 Heft 3/48
- Seeleemann D. T. W. 1943 Nr 5/6 41
- Seeleemann und Flint Zentralblatt f. Bakt. Orig. 149 199 (1941) und 149 236 (1941)
- Shanks Vet. Rec. III 85 (1941)
- Stöck Schweiz. Arch. f. Tierheilkunde 80 379 (1938) 81 500 (1939) 82 349 (1940)
- Stolz N. T. W./T. P. 1943 205
- Tapken Infusionsversuche mit Streptozon und Weidnerit an gesunden und kranken Entervierteln Inaug. Dissert. Hannover 1936
- Ullrich (Prag) Tierärztl. Bd. ch. 1938 6 II
- Vöhringer B u. M. T. W. 1947 68 B. M. T. W. 1943 Nr 15/16 109
- Völker D. T. W. 1947 Nr 29/30 313
- Whitcher und Smith Vet. Rec. 1937 Nr 15 452
- Welsch Vet. med. Nachr. Behringwerke 1938, II 6
- Yokogawa und Po Trop. Dis. Bull. 37 47 (1941) 38 47 (1941)

Chemotherapie bakterieller Infektionen

Klinische Erfahrungen

Von Prof Dr Carl Hegler †

I Einleitung

Lange Jahre hindurch hatte der Kliniker in der Beurteilung neuer chemotherapeutischer Mittel einen mehr oder weniger skeptischen Standpunkt eingenommen von den zahllosen immer wieder angepriesenen Präparaten blieb bei sorgfältiger Prüfung nur wenig an Dauererfolgen übrig

Die Mittel gegen Protozoen und Viruskrankheiten, wie Atebrin, Plasmochin, Yatren, Rivanol, Fuadin, Salvarsan u. a. m. bleiben hier außerhalb des Rahmens der Betrachtung.

Einen gewissen Platz hat sich die Goldbehandlung in der Therapie bei manchen Infektionen, speziell schleichenden Infekten, chronischer Arthritis, etwa in Form des Aurodetoxins, erworben. Frommelt und Scholz haben 1939 ihre großen Erfahrungen aus dem Krankenhaus Westend Charlottenburg mit der klinischen Goldbehandlung schwerer Infekte mitgeteilt. Auch sie heben hervor, daß das Mittel (Aurodetoxin) besonders wirksam gegen die Erreger schleichender Infekte sei.

1940 erschien ein Sammelbericht von Fleischmann über die Grundlagen der modernen Goldtherapie. Es werden danach, abgesehen von der Tuberkulose vor allem der primäre und sekundäre chronische Gelenkrheumatismus, weiterhin aber auch andere schleichende Infekte oftmals sehr günstig beeinflusst, besonders solche chronisch entzündlichen Prozesse, die mit der Bildung eines Granulationsgewebes einhergehen. Fleischmann macht aber mit Recht aufmerksam auf die Schwierigkeit der Dosierung und die oftmals sehr unangenehmen Nebenwirkungen des Mittels auf Haut, Stoffwechsel, Leber und Blut.

Vom *Trypaflavin* (intravenös 5—10 ccm einer 0,5 oder 2%igen Lösung) wurden günstige Erfolge hauptsächlich bei Enzephalitis, Meningitis und verschiedenen Sepsisformen berichtet. Auch bei Bang-Infektion, Arthritis und Pyelitis war es gelegentlich wirksam, eine

ehlagende regelmäßige Einwirkung auf bakterielle Infektionen kann ihm aber nicht zugechrieben werden

Die vor einigen Jahren besonders warm empfohlene Behandlung der Anginen mit *Wismutinjektionen* hat sich uns als vollkommen unwirksam erwiesen im Gegensatz zu den guten Resultaten, welche Buhre bei rund 30 Fällen mit dem Präparat „*Lecibis*“ hatte

Von *Chinin* als besonderem Pneumokokkenmittel ist man, jeden falls in der Form des Optochins, fast ganz abgekommen ich möchte das letztere, obwohl v. Domarus es kürzlich wieder empfiehlt nicht mehr verwenden

Über die Wirksamkeit von *Chinin kalzium* und *Solvochin kalzium* bei der beginnenden Pneumonie sind die Ansichten geteilt Trotz der warmen Empfehlung durch Nissen 1935 und 1939 durch Kalk und Frobenius wird die Letalität der Bronchopneumonie und Lobar pneumonia zwar beträchtlich herabgesetzt aber doch nicht mit der wünschenswerten Sicherheit Kalk und Frobenius hatten bei sehr frühzeitiger Anwendung von *Chinin plus kalzium* bei 81 Lobar pneumonia eine Letalität von 16% des Krankengut von Nissen war ein besonders ausgesuchtes nämlich Soldaten im kräftigsten Alter die spätestens beim ersten Schüttelfrost ja schon bei Verdacht auf Pneumonie *Solvochin kalzium* eingespritzt erhielten!

Das von Hilgermann vor mehreren Jahren zur Behandlung von Strepto und Pneumokokkeninfektion empfohlene *Taurolin* eine Lösung gallensaurer Salze mit etwa 4% Schwefel und einem art eigenen Erweiß ist, wie Heubner hervorhebt kein eigentliches Chemotherapeutikum Es hat sich auch trotz der kürzlich wieder erfolgten Empfehlung durch Stöckel sowie v. Schubert und Zeller Berlin weder in der Geburtshilfe noch in der Klinik der Infektionskrankheiten eingebürgert Vor kurzem hat Hilgermann nochmals auf die Wirksamkeit seines *Taurolins* hingewiesen Es soll bei jeder Art von Streptokokkeninfektion wirksam sein auch bei Endocarditis lenta (2 Fälle von Haediche) sowie bei Erysipel in dessen Bekämpfung es von Heck „zu den besten Mitteln“ gezählt werde Eine *Taurolinprophylaxe* nach geburtshilflichen Eingriffen empfahl Auerwald

Die Einführung des *Prontosil* und seiner Derivate hat eine neue Ära der Chemotherapie eingeleitet Nunmehr besitzen wir endlich eine Reihe von Substanzen mit deren Hilfe die Bekämpfung bakterieller Infektionen aussichtsreich geworden ist Schon ist die Zahl der Mittel auf über 3000 angestiegen, das Schrifttum hierüber kaum mehr zu überblicken Im folgenden kann selbstverständlich nicht jede Einzelarbeit berücksichtigt werden In vielen Fragen muß ich auf die zusammenfassende Darstellung von Long und Bliss, auf den Merck'schen Jahresbericht über 1938 und 1939 auf die letzten Veröffent

lichungen von Domagk (1939—43), von Kolmer, Bickel, sowie bezüglich des Sulfapyridins auf das Übersichtsreferat von Wurm verweisen

Es hat sich, entsprechend der tierexperimentellen Begründung auch in der Klinik gezeigt, daß bestimmte Substanzen eine besondere Wirkung auf bestimmte Erreger ausüben, wie z. B. das Prontoil, Tibatin und Sulfanilamid (P A) vor allem auf Streptokokken, das Uliron und Neo Uliron auf Staphylokokken und Gonokokken, ebenso auch das Albucid auf Gonokokken, das Sulfapyridin (S P) und das Sulfathiazol (S Th) vor allem auf Pneumokokken und Meningokokken, wie auch auf Gonokokken

Von den Sulfonamidderivaten stehen jetzt für eine wirksame Chemotherapie die folgenden zur Verfügung (s. auch die vorstehenden Übersichtstabellen S 190—199)

Prontosil in Tabletten zu 0,5 g, 3mal 2 bis 5mal 2 Tabletten täglich

Prontosil solubile als 5%ige Lösung in Ampullen zu 5 ccm zur intramuskulären Injektion, täglich 10—20 ccm, nach manchen Mitteilungen auch in viel höherer Dosis

Prontalbin das Sulfanilamide der Amerikaner „1162 F“, Tabletten III 0,5 g Dosierung etwa wie bei Prontosil, doch ergeben sich leichter Nebenerscheinungen (abgek. P A)

Marfanil (Mesudin) als Zusatz zu Wundpulver eventuell als Mischung (1 : 9) mit Prontalbin zusammen oder als Tabletten III 0,25

Marfanil B (Kl 2209, DN 77), schwer lösliches Salz der Marfanilreihe Gewährleistet als weitere Komponente des MP Puders erhöhte Anaerobierwirksamkeit und verbesserte Depot Wirkung

Uliron, Tabletten zu 0,5 g, im allgemeinen 3mal täglich 2 Tabletten 4—5 Tage lang Für äußerliche Anwendung eine 5%ige Uliron salbe als Stada Produkt in den Apotheken erhältlich

Neo Uliron, 3mal täglich 2 Tabletten zu 0,5 g, 4—5 Tage lang

Albucid, 3mal täglich 2 Tabletten zu 0,5 g, Ampullen mit 5 und 10 ccm einer 30%igen Albucidlösung für i. v. Injektion

Globucid Tabletten zu 0,5 g, täglich 6—8 g vom 3. Tag an 6 g bis zur Entfieberung Bei Gonorrhoe 1 Tag 6 g, 2 u. 3 Tag je 4,5 g Ampullen zu 10 ccm 20%iger Lösung für i. v. Injektionen

Sulfapyridin (M & B 693 Dagenan, Eubasin, Sulfapyridin Bayer und Homburg, Orsulon) in Tabletten zu 0,5 g, täglich 3—5mal 2 Tabletten, zur i. m. resp. i. v. Injektion Ampullen zu 3,3 ccm = 1 g Eubasinum solubile (abgek. S P)

Sulfathiazol (Cibazol, „Ciba 3714“ „Eleudron“) Tabletten zu 0,5 g in ähnlicher Dosierung wie S P nur für i. m. Injektion Ampullen zu 5 ccm des Na Salzes (abgek. S Th)

- Sulfapyrimidin** (Pyrimal Debenal Sulfadiazin) Tabletten zu 0,5 g
Dosierung wie bei Sulfathiazol
- Tibatin**, Ampullen zu 5 ccm der 20 resp 40%igen Lösung (1—2 g)
3—6mal täglich 1 Ampulle i v, i m oder subk
- Sulfaguanidin** — Tabletten zu 0,5 g, Tagesdosis für Erwachsene und
Kinder 0,1—0,3 g bis zur Normalisierung der Stühle (bakterielle
Ruhr)
- Gombardol** (der Firma C F Boehringer u S, Mannheim) wird als
reines Sulfanilsäureamid bezeichnet und ähnlich wie Prontalbin
verwendet
- Ultraseptyl**, ein p Amino benzol sulfo 2-amino 4-methylthiazol (Sanabo
Wien)

Von der Firma Geigy (Schweiz) wird als neue Verbindung der
S A Reihe das „Irgamid“ das N¹ Dimethylacroylderivat des Sulfanil
amids, herausgebracht seine Eigenschaften wie auch seine Wirkung
am Krankenbett sind denen des SP sehr ähnlich Es soll besonders
gut verträglich sein Tage dosis anfanglich 8 später 4 1/2 g Markoff
(Chur) hat bei klinischer Erprobung gute Erfolge gesehen Das
neueste Präparat der Firma Geigy das Irgafen ist das N¹ 34
Dimethylbenzoylderivat des Sulfanilamids Es zeichnet sich durch
rasche Resorption sehr hohen lang andauernden Blutspiegel und
nach der klinischen Prüfung durch Gsell durch große Wirksam
keit auf Pneumokokken und Kollinfektionen bei geringer Dosierung
aus

Von der Firma von Heyden wird eine Sulfonamidverbindung von
Harnstoffcharakter, ein N Sulfanilylcarbamid als Euvernil hauptsäch
lich für die urologische Praxis herausgebracht Praetorius (Hanno
ver) bezeichnet es zur Behandlung von Harninfektionen verschieden
ster Art als das weitaus wirksamste und unschädlichste aller be
kannten Sulfonamide Es muß auf leeren Magen möglichst 4—5mal
täglich 2 Tabletten genommen werden Die Dosis soll bei der völligen
Unschädlichkeit beliebig zu erhöhen sein

Die klinische Verwendung ist nach zwei Richtungen hin möglich
prophylaktisch bei Verletzungen vor schweren Operationen und Ent
bindungen, zur Verhütung von Halsentzündungen vielleicht auch
von Tröpfcheninfektionen Grippe u a, *therapeutisch* zur Bekämp
fung der eingetretenen Infektion Soll letzteres Ziel erreicht werden
so muß die wirksame Substanz selbstverständlich so früh wie möglich
nach Eintritt der Infektion d h al o bei den ersten klinischen Symp
tomen zugeführt werden und zwar sofort in einer genügenden Dosis
Notwendig ist zweifellos eine gewisse Höhe der Konzentration des

Mittels im Blut, diese muß durch mehrfach am Tage wiederholte Gaben möglichst einige Tage lang aufrechterhalten werden. Allein es gehen Blutspiegel wie auch Liquorspiegel durchaus nicht in allen Fällen völlig parallel mit Ausmaß und Geschwindigkeit der klinischen Besserung! Spricht eine Infektion auf ein Chemotherapeutikum, das in genügender Dosis einige Tage lang gegeben wurde, nicht an, so ist damit auszusetzen, weil höchstwahrscheinlich doch kein Erfolg zu erreichen ist. Bei manchen Infektionen ist die Wirkung schon so regelmäßig und sicher, daß beinahe ein Schluß *ex juvantibus* gezogen oder — noch häufiger — aus dem Versagen des spezifischen Mittels eine bestimmte Infektion als unwahrscheinlich angenommen werden kann. Bei der Sulfonamidprophylaxe handelt es sich wie bei der Malaria prophylaxe in Wirklichkeit gar nicht um eine eigentliche Verhütung der Infektion, sondern vielmehr um eine sehr frühzeitig einsetzende Behandlung mit allerdings meist zu kleinen Dosen.

Die einfachste Verordnungsart aller Chemotherapeutika ist die *perorale*. Besonders wenn die Tabletten zerstoßen in Suppen, Milch, Haferschleim oder Fruchtsäften gereicht werden, macht ihre Einnahme auch bei Kindern kaum Schwierigkeiten. Nur selten ist nach meinen Erfahrungen, z. B. wegen dauernden Erbrechens oder bei benommenen Kranken die Zufuhr durch die Schlundsonde oder als Einlauf notwendig.

Um so rasch wie möglich einen hohen Blutspiegel zu erreichen, ist natürlich die *intravenöse* oder *intramuskuläre* Zufuhr vielfach erwünscht. Das ist möglich bei Prontosol und S-Th (1 m) sowie bei Albucid SP und Tibatin (1 v und 1 m). Von der *intralumbalen* Einverleibung der Chemotherapeutika ist man jetzt im allgemeinen völlig zurückgekommen. Hierauf wird bei der Meningokokkeninfektion näher eingegangen.

Bei benommenen Kranken oder bei solchen, die jedes gereichte Medikament wieder erbrechen, kann die *rektale* Zufuhr nützlich sein, z. B. zweimal täglich 2–3 g Sulfapyridin in etwa 100 g warmen Wassers oder in Schleim angerührt.

Bei der nicht peroral erfolgenden Zufuhr von Sulfonamiden handelt es sich meist um eine 20%ige Lösung des Na-Salzes der betreffenden Sulfonamidverbindung. Diese Lösungen haben vielfach stark alkalischen Charakter und können daher zu Nekrosen führen. pH-Wert von

Prontosol soluble	6,5
Sulfanilamidomethylthiazol	9,9
Sulfanilamidothiazol	ca 10
Sulfanilamidopyridin	ca 11
Sulfanilamidodipyrimidin	9,6

Globucid	7,5
Albucid	7,2
Euvernil	9,5
Tibatin	5,1

Eine intraarterielle Sulfonamidbehandlung der schweren Infektionen der Gliedmaßen haben Demirleau und Guenant in über 70 Fällen mit gutem Erfolg durchgeführt. 3 ccm Soludagenan wurden mit 7 ccm physiologischer Kochsalzlösung verdünnt und hiervon 9 ccm für die untere und 6 ccm für die obere Gliedmaße ohne Freilegung in die Arteria femoralis bzw. axillaris oder subclavia eingespritzt. Es kam niemals zu vasomotorischen oder gangränösen Erscheinungen, die Einspritzung schmerzt nicht und kann täglich oder zweitägig wiederholt werden. Sie ist angezeigt bei ausgedehnter eitriger Lymphangitis, diffusen Phlegmonen, infizierten Wunden, offenen Brüchen, sie grenzt die Infektion ab und sichert den Erfolg einer angeschlossenen chirurgischen Behandlung.

Auch *intrapleural* kann z. B. Sulfapyridin in Form von Eubasinum solub. direkt eingebracht werden (jeden 2. Tag 8 ccm). Neuerdings hat Grunke (Breslau) besonders günstige Erfolge mit intrapleuraler Globucidbehandlung bei Empyem berichtet. Bei Gelenkvereiterung durch Pneumo-, Gono- oder Meningokokken kann *intraartikuläre* Injektion von Nutzen sein. z. B. 20 ccm einer 0,8%igen Lösung von Prontalbin, wie dies Lemierre in einem Fall von eitriger Entzündung des linken Kniegelenks nach epidemischer Meningitis mit Erfolg anwandte.

Die *örtliche* Anwendung von Prontosil auf infizierte Wunden, Furunkel, Verbrennungen, Schweißdrüsenabszesse kann durch Aufpinseln einer 2%igen Prontosillösung (Prontosil rubrum 20 Azeton 87,0, Alkohol 60,0 und Glycerin 1,0) erfolgen, bei Furunkeln in Ohr oder Nase eine 5%ige Prontosilsalbe mit Erfolg angewandt werden. Auch ein Wundpuder (Prontosil rubrum 20 oder SP 20 Milchzucker ad 100) kann bei infizierten Wunden zweckmäßig sein. Jäger, Bosse sowie Schirpen loben die lokale Anwendung des Prontosils in der Praxis außerordentlich. Bosse, Bosse, Jäger haben erst kürzlich ihre ausgedehnten Erfahrungen über die örtliche Sulfonamidtherapie an 1200 ambulanten und 4000 klinischen Fällen in einer Monographie zusammengefaßt. Ganz zweifellos wird die örtliche Sulfonamidbehandlung noch viel zu wenig angewandt. Dieses Buch gibt die beste Anleitung hierfür und zwar für alle Fächer der Medizin. Nach Domagk empfiehlt sich zur lokalen Behandlung streptokokkeninfizierter Wunden ein mit Ultron C oder Marfanil Prontalbin (1 bis 5%) imprägnierter Verbandmull. Weiteres über die Wundbehandlung siehe später Kapitel IV.

Mittels im Blut, diese muß durch mehrfach am Tage wiederholte Gaben möglichst einige Tage lang aufrechterhalten werden. Allen es gehen Blutspiegel wie auch Liquorspiegel durchaus nicht in allen Fällen völlig parallel mit Ausmaß und Geschwindigkeit der klinischen Besserung! Spricht eine Infektion auf ein Chemotherapeutikum, das in genügender Dosis einige Tage lang gegeben wurde, nicht an, so ist damit auszusetzen, weil höchstwahrscheinlich doch kein Erfolg zu erreichen ist. Bei manchen Infektionen ist die Wirkung schon so regelmäßig und sicher, daß beinahe ein Schluß *ex juvantibus* gezogen oder — noch häufiger — aus dem Versagen des spezifischen Mittels eine bestimmte Infektion als unwahrscheinlich angenommen werden kann. Bei der Sulfonamidprophylaxe handelt es sich wie bei der Malaria prophylaxe in Wirklichkeit gar nicht um eine eigentliche Verhütung der Infektion, sondern vielmehr um eine sehr frühzeitig einsetzende Behandlung mit allerdings meist zu kleinen Dosen.

Die einfachste Verordnungsart aller Chemotherapeutika ist die *perorale*. Besonders wenn die Tabletten zerstoßen in Suppen, Milch, Haferschleim oder Fruchtsäften gereicht werden, macht ihre Einnahme auch bei Kindern kaum Schwierigkeiten. Nur selten ist nach meinen Erfahrungen, z. B. wegen dauernden Erbrechens oder bei benommenen Kranken die Zufuhr durch die Schlundsonde oder als Einlauf notwendig.

Um so rasch wie möglich einen hohen Blutspiegel zu erreichen, ist natürlich die *intravenöse* oder *intramuskuläre* Zufuhr vielfach erwünscht. Das ist möglich bei Prontosil u. S. Th. (1 m) sowie bei Albucid, S. P. und Tibatin (1 v und 1 m). Von der *intralumbalen* Einverleibung der Chemotherapeutika ist man jetzt im allgemeinen völlig zurückgekommen. Hierauf wird bei der Meningokokkeninfektion näher eingegangen.

Bei benommenen Kranken oder bei solchen, die jedes gereichte Medikament wieder erbrechen, kann die *rektale* Zufuhr nützlich sein, z. B. zweimal täglich 2—3 g Sulfapyridin in etwa 100 g warmen Wassers oder in Schleim angerührt.

Bei der nicht peroral erfolgenden Zufuhr von Sulfonamiden handelt es sich meist um eine 20%ige Lösung des Na Salzes der betreffenden Sulfonamidverbindung. Diese Lösungen haben vielfach stark alkalischen Charakter und können daher zu Nekrosen führen.
pH Wert von

Prontosil soluble	6.5
Sulfanilamidomethylthiazol	9.9
Sulfanilamidothiazol	ca 10
Sulfanilamidopyridin	ca 11
Sulfanilamidodipyrimidin	9.6

Meningitis, Streptokokkeninfektionen ist dies sowie o selbstverständlich Auch der Praktiker soll immer daran denken daß möglicher Weise doch einmal eine Schädigung z B des Blutes (Methämoglobin, Verdohämochromogen, Agranulozytose, akute hämolytische Anämie) auftreten kann Es muß also eine gewisse Kontrolle des Blutbildes, zum mindesten von Hämoglobin und Leukozytenzahl erfolgen Auch der Urin muß überwacht werden, wiewohl eine Nieren schädigung nur ganz ausnahmsweise erfolgt Speziell bei SP und STh ist gelegentlich Hämaturie und Ausscheidung von Harnsteinen (die sich zu 6,4% aus SP und zu 64% aus Azetyl SP zusammensetzen) beobachtet worden Diese Steinbildungen sind falls nicht Kalksubstanzen beigemischt sind, für Röntgenstrahlen durchlässig Eine gelegentlich beobachtete Photosensibilisierung (Grave), die wahrscheinlich allen SA Präparaten zukommt muß Veranlassung geben die Patienten vor stärkerer Besonnung und Ultraviolettbestrahlung zu schützen Auf alle Fälle empfiehlt sich auch, während einer SA Kur den Gebrauch sulfathaltiger Abfuhrmittel ebenso die Zufuhr stark schwefelhaltiger Speisen wie Eier und Zwiebeln zu unterlassen Eine besondere Diät ist im übrigen während der SA Behandlung nicht nötig, auch andere Arzneimittel — mit Ausnahme salinischer Abfuhrmittel — sowie Schlafmittel (Barbiturate) können unbedenklich gleichzeitig verabreicht werden

Bluttransfusionen unterstützen die SA Behandlung oft vorzüglich sind aber glücklicherweise meist nicht nötig, Zufuhr von Vitamin C und B ist manchmal wünschenswert, eine chirurgische Behandlung darf selbstverständlich niemals unterlassen werden kann aber in vielen Fällen (Empyem, Mastoiditis) erspart werden

Glücklicherweise sehen wir mit den in Deutschland üblichen Präparaten und Dosierungen von ernsten Nebenwirkungen nur in einem geringen Prozentsatz hauptsächlich Übeln und Erbrechen selten Hautausschläge Zyanoose oder Fieber Genaueres darüber später Kapitel XVIII

Literatur

- Auerwald Zbl Gynäk 1940 1.25
 Bickel La sulfamidamide et ses dérivés en thérapeutique Lau anne Payot 1940
 Bosse Fortschr Ther 1936 540
 Bosse Bosse Jäger „Die lokale Sulfonamidtherapie“ Stuttgart Wiss Verlagsges 1943
 Buhre Med Welt 1938 Nr 39
 Coolebrook und Kenny Lancet 1936 1279
 Demarlean Guenant Presse med 1942 580
 Domagk Z klin Med 136 167 (1939) Zbl Bakter Orig 144 Beib 1/5 1906 (1909)

Ein allgemeines Schema für die Art und Menge des zu verordnen den Sulfonamids läßt sich begreiflicherweise nicht geben und wech- selt nach Alter, Konstitution, Krankheitsfall und anderen Bedin- gungen. Allgemeine Übereinstimmung herrscht darüber, daß jedes Sulfonamid am besten in Form eines Stoßes, also möglichst großer Anfangsdosen zu verabreichen ist. Für Kinder rechnet man 1 a 0,1g Sulfonamid pro kg Körpergewicht. Doch kann gerade bei Kindern welche fast alle Sulfonamidverbindungen auffällig gut vertragen, die Dosierung weit höher gehen. Die Nebenwirkungen sind bei den neueren Präparaten (Albucid, S P, S Th, Globucid, Pyrimal, Debenal) so selten und so gering, daß keine Bedenken gegen Verabreichung auch massiver Dosen bestehen. Nur soll die Verabreichung nicht in kleinen Dosen, verzettelt über lange Zeiträume hin, erfolgen.

Stenger hat für Kinder folgende Dosierung empfohlen: bis zu $\frac{1}{2}$ Jahr 2 mal täglich $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{4}$ Tablette, bis zu 1 Jahr 3 mal täglich $\frac{1}{4}$ Tablette bis zu 2 Jahren 3—4 mal täglich $\frac{1}{2}$ Tablette und darüber 3 mal täglich 1 Tablette Eubasium. Man kann aber über diese Dosierung in E ruhig etwas hinaus gehen, allerdings möchte ich empfehlen, auch bei Kindern das Eubasium nicht länger als 5—6 Tage lang nehmen zu lassen dann lieber aussetzen und falls nötig, nach einigen Tagen Pause noch einmal einen 2 Stoß zu versuchen.

Von vielen Seiten ist empfohlen worden, die Chemotherapie, wo dies möglich ist, durch gleichzeitige Verabreichung eines spezifischen Heilserums zu unterstützen. Zweifellos ergibt eine kombinierte Be- handlung, z B der epidemischen Meningitis, der Pneumokokkenpneu- monie und auch der Gasbrandkrankung ganz besonders günstige Resultate. Für die Praxis hat sich aber als besonderer Vorteil der Chemotherapie gerade die Tatsache herausgestellt, daß auch ohne Zu- hilfenahme des teuren nicht immer vorhandenen Serums mit seinen Nebenerscheinungen eine Infektion nur durch chemische Mittel allein erfolgreichst bekämpft werden kann, wie wir dies z B beim Erysipel, bei der Pneumonie und bei der epidemischen Meningitis sehen.

Nach wie vor werden diejenigen Infektionskrankheiten, bei wel- chen die Toxinwirkung im Vordergrund des klinischen Geschehens steht, wie Tetanus und Diphtherie, das eigentliche Gebiet der Serum- therapie bilden während Infektionen mit rascher Vermehrung der Bakterien ohne größere Gewebszerstörung der Chemotherapie beson- ders zugänglich sind. Infektionen, bei welchen sowohl Bakterienver- mehrung als auch Toxinbildung vorliegt, werden optimal mit kom- binierter chemischer und spezifischer Serumtherapie beeinflußt.

Über die Nebenwirkungen wird in Abschnitt XVIII berichtet.

Es wird mit Recht gefordert, daß jeder Kranke welcher ein che- motherapeutisches Mittel einnimmt ärztlich überwacht werden soll. Diese Forderung betrifft in erster Linie die leichten Infektionen wie Gonorrhoe, bei den schweren akuten Infektionen wie Pneumonie,

Schreus u. v.) Bei pielswei e erklärte Schreus (Düsseldorf) 1935 daß er in den letzten 1 $\frac{1}{2}$ Jahren überhaupt keinen Fall von therapieresistentem Erysipel gesehen habe in der Regel sinke schon am nächsten Tag nach Darreichung von 2—6 g Prontosil per os die Temperatur zur Norm ab und das Erysipel komme zum Stillstand. Er erblickt im Prontosil geradezu ein Spezifikum gegen das Erysipel. Tonndorf (Dresden) hat 1936 über eine lückenlose Serie von 22 prompten Heilerfolgen beim Kopferysipel berichtet. Durchschnittlich fiel nach 1—2 Tagen die Temperatur ab, das Exanthem kam zum Stillstand, das Allgemeinbefinden zeigte auffällige Besserung, oft direkt Entgiftung. Dagegen gehen bereits vorhandene Schwellungen, Rötungen und Blasenbildung langsam zurück.

Bemerkenswert ist der von ihm mitgeteilte Fall eines 9jährigen Mädchens, welches im Anschluß an eine Mittellohraufweisselung ein Kopferysipel bekam. Unter Prontosil trat sofortige Entfieberung ein, nach 11 Tagen zeigte sich ein Parotisabszeß. Im Anschluß an die Inzision trat ein zweites Erysipel auf, bei welchem Prontosil abermals rasche Entfieberung erzielte. Nach 18 Tagen trat noch einmal von der gleichen Stelle aus ein drittes Erysipel auf, welches wiederum mit Prontosil zum Stillstand gebracht wurde. Also dreimalige Kupierung wie im Experiment, das Auftreten der Pezidive erklärt Tonndorf durch das zu frühe Absetzen des Mittels nach 5 Tagen.

Später wurden aus der ganzen Welt fast ausschließlich nur günstige Erfolge mit der Prontosilbehandlung des Erysipels bestätigt.

In der Tat ist der Kliniker immer wieder freudig überrascht, wenn der Kranke mit Gesichtsröte, aber auch mit Erysipel anderer Körperteile, schon nach 1—2 g Prontosil fieberfrei geworden ist und das Erysipel nicht mehr weiterschreitet. Diese Erfahrung ist so regelmäßig und so gleichmäßig festzustellen, daß es wirklich überkritischer Skeptizismus wäre, diesen Erfolg nicht anzuerkennen. Man soll sich allerdings auch stets der Tatsache erinnern, daß insbesondere das Gesichtserysipel die charmante Eigenschaft hat, in etwa 70% aller Fälle spontan ohne jede Behandlung am 4. oder 5. Tag Fieberabfall und Stillstand aufzuweisen. In vielen Statistiken ist aber überzeugend nachgewiesen, daß unter Prontosil beides, Fieberabfall und Stillstand, stehen der Reihe nach durchschnittlich früher und sicherer zu erreichen ist als bei anderer Behandlung. Um nur einige Beispiele zu nennen:

Buchheim und Drechsler (Königsberg) behandelten sämtliche Wundrosen aller Körperabschnitte mit Prontosil (2mal täglich 5 cem intramuskulär, 3mal täglich 2 Tabletten peroral bis zur Entfieberung) sahen dabei die Letalität von 11,2 auf 3,2% absinken. Die Entfieberung erfolgte bei 52% der Behandelten innerhalb 12 Stunden, bei 36 weiteren nach 48 Stunden, während von den nicht mit Prontosil Behandelten nur 21% nach 24 Stunden und weitere 14% nach 48 Stunden entfieberten. Auch die Behandlung dauerte dadurch abgekürzt: Von den Prontosilbehandelten konnten 7% innerhalb der ersten 10 Tage bis zum 1. Tag insgesamt geheilt entlassen werden. Komplikationen blieben allerdings meist unberührt.

- Domagk Klin Fortbildung (Neue Deutsche Klinik) 7 Ergänzungsband 1941
Gynäkologentagung 1941 Wien (Arch f Gyn Kongreßband 173) Chirurgen-
tagung 1943 Dresden.
- v Domarus Dtsch. med. Wschr 1940 197
- Fischer A. Schweiz med. Wschr 1940 Nr 23
- Fleischmann Weichardts Erg Hvg 23 125—193 (1940)
- Frommelt und Scholz Dtsch. med. Wschr 1939 I 748
- Gaisford Evans und Whitelaw Lancet 1939 II 69
- Grave Med. Klin. 1939 1078.
- Grunke W. Ther. d. Gegenw 1941 393
- Grunke Med. Klin. 1943 678
- Gsell Schweiz med. Wschr 1943 692
- Heck Zbl. Chir. 1937 2384
- Haedicke Med. Klin. 1938 II 183
- Heubner W. Dtsch. med. Wschr 1940 308
- Hilgermann Dtsch. med. Wschr 1940 307 Med. Klin. 1941 167
- Kalk und Frobenius Dtsch. med. Wschr 1939 321 1940 113
- Kimmig J. Weichardt, Erg. Hyg. 24 396 (1941)
- Koch Dtsch. med. Wschr 1941 II 986
- Kolmer Arch. int. Med. 65 671 (1940)
- Lemierre Bull. Soc. Hop. Paris III 56 211 (1940)
- Long und Bliss Clinical use of sulfanilamide and sulfapyridine and allied
Compound 319 Seiten, New York 1939 (Literatur?)
- Long Bliss und Feinstein J. Amer. med. Assoc. 112 110 (1939)
- Markoff Schweiz med. Wschr 1941 Nr 31
- Mercks Jahresbericht für 1938 S. 93—118 (1939) (Literatur?)
- Nissen Dtsch. med. Wschr 1935 I 295
- Praetorius Zschr. f. Urologie 37 149 1942
- Schirp Landarzt 1939 5
- v Schubert Dtsch. med. Wschr 1940 306
- Stöckel Dtsch. med. Wschr 1940 286
- Warm Dtsch. med. Wschr 1940 Nr 2 204
- Zeller Dtsch. med. Wschr 1940 307

II Infektionen durch Streptokokken

Eine der frühzeitigsten Anwendungsgebiete der Sulfonamidpräparate waren die durch Streptokokken ausgelösten Erkrankungen wie Erysipel, Puerperalsepsis, Otitis und Meningitis. Von all diesen Streptokokkenkrankungen hat sich zuerst und vor allem das Erysipel für die Behandlung als sehr zugänglich erwiesen.

A Erysipel

Schon bald nach Einführung des Prontoil erschienen seit Anfang 1935 eine Reihe von Arbeiten, die über hervorragende Wirkung des Prontoil gegen Erysipel berichteten (Klee und Römer, Gmelin

Phlegmonen und Abszedierungen zurückging. Die Letalität sank von 6,5 auf 2%, der Eintritt völliger Fieberfreiheit wurde von 0,6 auf 3,2 Tage vermindert, der durchschnittliche Aufenthalt im Spital von 11,9 auf 8,5 Tage.

Lusebrink hat im Lupu-Krankenhaus Gießen die orale Zufuhr des Prontoil mit der i. m. Zufuhr von Prontoil solubile kombiniert. In schweren Fällen auch Bluttransfusionen eingebracht. Irgendwelche Schädigungen, die auf Prontoil zurückzuführen wären, hat Lusebrink im Lauf der Jahre niemals beobachtet. Er empfiehlt, auch nach Entfieberung noch kleine Mengen weiterzugeben und versuchsweise Prontoil prophylaktisch zu verabreichen. 2 II an Kranke, die mit einem Erysipelkranken zusammenlagen oder vor Eingriffen bei Patienten, die sonst jedes Mal Erysipel bekamen. Bei komplizierten Erysipelen, mit denen man es hauptsächlich in der Chirurgie zu tun hat, ist die Wirkung der Sulfonamide nach Rieder nicht so eindrucksvoll wie bei den noch unkomplizierten, aber doch eindeutig. Die Mortalität sank von 87 auf 65% ab. Recidive traten bei nicht mit S.A. behandelten Patienten in 94% auf, in der Sulfonamidgruppe in 47% (jeweils 170 Patienten).

Die Erfahrungen von Jorns erstrecken sich auf 80 Kranke mit größtenteils schweren Erysipelen des Rumpfes und der Gliedmaßen, die in der Regel ernster verlaufen als die Gesichtserosien. Durch örtliche Prontoil-Anwendung, anfangs zusammen mit Gaben per os oder per inj., später für sich allein, konnte das Erysipel regelmäßig mit einem drei- bis höchstens viermaligen Hautanstrich eines Prontoil-Alkohol-Aceton-Gemisches zum Schwinden gebracht werden. Todesfälle traten nicht ein, nur dreimal kam es zur Abscedierung. Seitdem ist das Erysipel, wie Jorns berichtet, kein Problem mehr, welches Gefahren birgt. So sicher erfolgt die Sulfonamidwirkung auf das Erysipel, daß sie allein zu seiner Behandlung ausreicht. Besonders deutlich zeigt sich der Erfolg, wenn das eine oder andere Erysipel aus irgendeinem Grunde zunächst nicht chemotherapeutisch angegangen wurde und hartnäckig weiter bestehen blieb, um dann auf Prontoil-Anstriche hin prompt zu weichen.

Scholl hebt zur Behandlung von Gesichtserysipelen die zauberhafte Wirkung von i. v. Eleudron-Injektionen hervor. Schon nach der 1. Injektion von 50 ccm (= 1 g Eleudron) sank das Fieber, schweres Krankheitsgefühl und Benommenheit in der Regel beseitigt, nach der 2. Injektion Pötung, Schwellung abklingend, Verheilung der betroffenen Gesichtspartien. Scholl empfiehlt 5 Tage lang täglich 5 ccm Eleudron i. v. zu geben.

Meine eigenen Erfahrungen mit Prontoil bei Gesichtserysipelen sind durchweg gute, bei Erysipelen der Extremitäten ist die Wirkung gelegentlich etwas weniger eindrucksvoll. Freilich haben auch wir

Aus der Münchener Hautklinik hat Ströbel über 94 Erysipelkranke berichtet von welchen 40 in den Jahren 1934—1936 ohne Prontosil und 54 Kranke 1935—1938 mit Prontosil behandelt wurden. Die Prontosiltherapie war der sonst üblichen Behandlung wesentlich überlegen und ist nach Ströbel als Methode der Wahl zu betrachten. Rasche Entfieberung fast stets innerhalb der ersten 48 Stunden, Stillstand des Exanthems und oft schlagartige Besserung des Allgemeinbefindens. Im Durchschnitt brauchten die 54 Prontosilbehandelten bis zur endgültigen Entfieberung 44 Stunden, die Nichtprontosilbehandelten durchweg 59 Tage. Die erste Gruppe erforderte durchschnittlich 89 Tage Krankenhausbehandlung, die zweite 145 Tage. Je früher die Prontoilbehandlung einsetzt, um so schneller erfolgt auch die Entfieberung. Auch bei dem schwer zu beeinflussenden *Lupuserysipel* brachte Prontosil in 1½ Tagen Entfieberung, während die letztere bei dieser Krankheit unter der sonst üblichen Behandlung erst nach 5—10 Tagen erfolgte. Eine Statistik von Toomey (Cleveland) (1938) ergab bei 1313 Erysipelkranken unter üblicher Therapie eine Sterblichkeit von 15,5%, bei 520 mit Erysipelantitoxin Behandelten eine solche von 13% und bei 74 mit Sulfonamid Behandelten eine Letalität von nur 4%. Auch Snodgrass, Anderson und Rennie (Glasgow), welche in Vergleichsversuchen die Wirkung von Prontosil, Sulfanilamid und Benzylsulfanilamid auf Erysipel (je 30 Kranke) beobachteten, hatten mit Prontosil und zwar mit kleinen Dosen vorzügliche Erfolge. Anderson berichtete weiter (1939) über nicht weniger als 824 Erysipelkranke, die mit Prontosil rubr. oder P.A. behandelt worden waren. Es ergab sich

	Bei Kontrolle	Bei Prontosil
Keine Ausbreitung nach 24 Stunden Krankenhausaufenthalt	in 57,2%	in 98,0%
Aufhören des Fiebers in 48 Stunden	in 50,3%	in 75,5%
Letalität	in 5%	in 2,8%

Auch eine Zusammenstellung von Nelson, Rinsler und Kelsey über 919 Männer, 94 Frauen und 31 Kinder, die wegen Erysipels mit Prontylin (= P.A.) und Prontosil behandelt waren (gegenüber 383 Erwachsenen und 24 Kindern mit Erysipelantitoxin und 25,2 Männern, 1484 Frauen und 437 Kindern mit Serum, Ultraviolett- und Röntgenbestrahlung) zeigt die überlegene Wirkung des Prontosil bezüglich rascher Entfieberung, Abkürzung der Krankenhausbehandlung und Letalität.

Von neueren Statistiken sei noch erwähnt die von Foley und Yasuva, welche im Boston City Hospital in den letzten 2½ Jahren je 88 Fälle von Erysipel mit und ohne Sulfanilamid behandelten. Die durchschnittliche Dauer des Fiebers vom Eintritt bis zum Fieberabfall betrug 2,9 bzw. 4,74 Tage der durchschnittliche Aufenthalt im Krankenhaus 10,0 bzw. 12,9 Tage. Von den S.A. Behandelten hatten 7 (9%) Komplikationen, 2 davon endeten tödlich (Oligurie und Urämie); von den Nichtbehandelten zeigten 18 (25%) Komplikationen, 8 davon starben (einer an Streptokokkensepsis, einer toxisch 4 an Pneumonie, einer wahrscheinlich an Sinusthrombose). Die Letalität betrug bei den Behandelten 2,5%, bei den Nicht-S.A. Behandelten 10%.

Auch Volavsek, Wien sah bei Prontosilbehandlung eine Verminderung der Komplikationen von 15,5% auf 4%, wobei hauptsächlich die Zahl der

Tibatin 1 v oder 1 m zu ersetzen ist. Auch Tonndorf sah von 125 unkomplizierten Fällen 122 mit der üblichen Dosis, 3mal 2 Tabletten täglich, glatt abheilen. Er empfiehlt aber um Rezidiven vorzubeugen nach der Entfieberung noch rund 10 Tage lang kleinere Dosen Pronto-sil weiterzugeben.

Ausdrücklich bemerkt sei, daß die überwiegende Mehrheit unserer Erysipelkranken in schwerem Zustand und vielfach schon mit Komplikationen, häufig auch erst nach dem 3 oder 4 Krankheitstag aufgenommen wurden. Trotzdem konnten wir in 9 Fällen einen ausgezeichneten, in 83 Fällen einen sehr guten, in 55 Fällen einen guten, in 12 Fällen einen fraglichen Erfolg der Sulfonamidbehandlung buchen. Versager sahen wir in 11 Fällen (von diesen sind 9 gestorben).

Natürlich heilen nicht alle Erysipels sofort und ohne Komplikationen ab, wie nachfolgende Krankengeschichten kurz illustrieren sollen.

48jährige Frau am 13. IV 1940 Schüttelfrost und Ohnmacht am 11. Fuß ein Erysipel abgehend von kleiner Verletzung. Am 2. Kr. Tag eingeliefert mit 39,5° Fieber, erhielt abends noch 2 Tabletten Pronto-sil. Am 3. Tag Temperatur 38,4–38,6. 3mal 2 Tabletten Pronto-sil, das noch weitere 7 Tage gegeben wird. Ab 4. Tag fieberfrei und gutes Allgemeinbefinden. Allein das Erysipel geht anfänglich noch weiter. Es treten verschiedene nekrotische Bezirke in diesem Bereich auf. Ab 11. Kr. Tag bläht Rötung und Schwellung ab.

40jähriger Mann, bei dem sich nach operiertem und radiumespiertem Nasenkarzinom ein Gesichtserysipel eingestellt hatte. Aufgenommen am 9. Kr. Tag, erhält sofort Pronto-sil 5 cem 1 m und 3mal 2 Tabletten täglich. Ab 4. Tag ist Patient fieberfrei. Es tritt aber ab 7. Tag eine Schwellung der Augenlider auf, an welche sich später Lidabzesse anschließen. Funktion der letzteren ergibt Eiter mit Streptokokken. Im übrigen rasche Heilung.

Als ein Beispiel unter Hunderten führe ich folgenden Fall eines guten Heilerfolgs mit Pronto-sil an.

Amandus T., 31jähr. Kaufmann, leidet seit einigen Jahren an Erscheinungen von Angina pectoris. Er erkrankte am 9. III mit Schwellung des Gesichts und wird am 23. III (9. Krankheitstag) in sehr schlechtem Zustand fast bewusstlos eingeliefert. Das ganze Gesicht sowie der Kopf sind sehr stark geschwollen, die Haut gespannt, die Augenlider hochgradig ödematös und links fast vollkommen zugeeschwollen. Oberlippe rüsselförmig vorgewölbt. Es besteht leichter Ikterus und 39,8° Fieber. Kreislauf schlecht, leichte Delirien, große Schläfrigkeit. Erhält zunächst Strophantia intravenös, sodann Kreislaufmittel, außerdem Insulin, Traubenzucker und Pronto-sil. Am ersten Tag 3 Tabletten, in den nächsten Tagen 5mal 1 Tablette bis zum 2. IV insgesamt 41 Tabletten zu 0,5 g. In den ersten 2 Tagen schon Besserung, es nimmt die Berommenheit ab, das Erysipel schreitet nicht weiter nach abwärts fort, vor allem beinahe sofort Allgemeinzustand und Kreislauf. Rasche Genesung.

Es handelt sich um ein ungewöhnlich schweres Erysipel bei einem 59-Jährigen mit von vornherein schlechter Herz- und Kreislauf-funktion. Trotzdem Besserung und nach 3 Wochen als geheilt entlassen.

unter mehreren hundert Fällen der letzten vier Jahre trotz Pronto il eine Reihe von Kranken durch Erysipel verloren, es handelte sich aber regelmäßig um Komplikationen, z B Nekrose des Zökums mit Peritonitis bei einer 33jährigen Frau, oder nach Absinken des Fiebers und Rückgang des Erysipels auftretende Bronchopneumonie (in 3 Fällen), ein 73jähriger Kranker überstand sein Gesichtserysipel und erlag einer Thrombose der Schenkelvene bei Prostatakarzinom eine 58jährige Frau starb nach Abheilung ihres Unterschenkelerysipels 10 Tage später an einer Lungenembolie Es wird niemanden einfallen, in solchen Fällen von einem Versagen der Prontosilbehandlung sprechen zu wollen

Eine Zusammenstellung der in unserem Krankenhaus in den letzten 2 Jahren mit S A Präparaten (fast ausschließlich mit Pronto sil peroral) behandelten 170 Fälle von Erysipel ergibt folgende Alterszusammensetzung 11 Säuglinge (3 †), 8 Kranke im 1, 8 im 2 13 im 3, 20 im 4 (1 †), 33 im 5 (2 †), 32 im 6 (2 †), 32 im 7 und 13 im 8 Jahrzehnt (3 †), insgesamt starben von den 170 Kranken 11 Es müssen aber für die Berechnung 3 Fälle ausgeschieden werden, die teils nur einmal, teils zu spät behandelt wurden, am 21 Tag mit Urämie oder, wie ein 6wöchiger Säugling, der moribund am 8 Tag eingeliefert, nur $2\frac{1}{2}$ ccm Prontosil solub i m erhalten hatte Die bereinigte Sterblichkeit beträgt also 8 auf 167 = nicht ganz 5% Die meisten Kranken entfieberten nach 2—3—4mal 24 Stunden 94mal war das Gesicht, 8mal der Stamm 68mal die Extremitäten befallen 2mal lag ein habituelles Erysipel des Gesichtes, 5mal ein solches der Extremitäten vor 2mal handelte es sich um ein Wandererysipel Von Komplikationen wurden beobachtet Lungeninfarkt 8mal, Lidabazeß 8mal, Pneumonie und Bronchopneumonie 6mal, Phlegmone 4mal Sepsis 5mal Herzmuskelsuffizienz 5mal, Thrombophlebitis 8mal, Lymphangitis und Lymphadenitis 2mal, Endokarditis Urämie, Skrotalgangran, Glottisödem und Lungentuberkulose je 1mal Inzwischen ist die Zahl der in unserem Krankenhaus fast ausschließlich mit Prontosil peroral behandelten Fälle von Erysipel auf 350 angestiegen Es waren darunter auch mehrere Fälle von Nabelerysipel Neugeborener, die ebenso wie schwere Erysipele des Gesichtes und der Extremitäten fast sämtlich nach wenigen Gramm Prontosil mit Fieberabfall, Stillstand des Ausschlags und Besserung des Allgemeinbefindens in Heilung übergingen Nach Abzug der schon sterbend Eingelieferten betrug die Letalität 2,6% die Behandlungszeit durchschnittlich 11 Tage

Nach meinen Erfahrungen ist auch heute noch das Prontosil rubrum, 3mal täglich 2 Tabletten peroral verabreicht das Mittel der Wahl, welches nur in Ausnahmefällen durch andere Sulfonamide, z B

Kochsalzgehalt im Blut fiel auf 0,774 ab. Schon bald nach der Prontozilzufuhr kam es zu einer diffusen Rosarotfärbung der Haut, offenbar wurde durch die kranke Niere der Farbstoff verzögert und unvollkommen ausgeschieden. Die Obduktion ergab das Bild einer akuten infektiösen Erkrankung. Hochgradige infektiöse Schwellung der Milz ebenso der Leber, enorme infektiöse Schwellung und akute Stauung der Nieren, Lipondarme, Nebenieren, Schläfen, Mandeln und parenchymatös degeneriertes Herz mit starker Dilatation.

Histologisch: Niere subakute Glomerulonephritis, Leber trübe Schwellung.

Gelegentlich erfolgt auch obwohl Prontozil weiter verabreicht wird nach anfänglichster Besserung wieder ein Relaps wie in folgenden Fällen:

Hermine K., 74-jährige Witwe erkrankte vor 11 Tagen plötzlich mit Schüttelfrost, Erbrechen, schmerzhafter Schwellung der linken Gesichtshälfte. Bei der Aufnahme mittelschweres Erysipel der linken Gesichtshälfte am 3. Krankheitstag. Auf Prontozil 50 ccm 1 mal täglich sowie dreimal 1 Tablette Prontozil klang das Erysipel rasch ab. Vom 5. Tag ab ist Pat. fieberfrei, doch bleibt das linke Auge noch längere Zeit geschwollen und gerötet. Am 16. Krankheitstag nachdem Pat. schon aufgestanden ist, aber immer noch täglich dreimal 1 Tablette Prontozil nahm, tritt ein Erysipelrezidiv der rechten Gesichtshälfte auf mit dicken Drüsenanschwellungen und hohem Fieber und breitet sich schnell über das ganze Gesicht und die Kopfhaut aus. Am 2. Krankheitstag Exitus unter Kreislaufschwäche.

Obduktion: Erysipel im Gesicht und in den weichen Schädeldecken, besonders in der linken Gesichtshälfte. Frische und ältere konfluierende Lungenpneumonien in beiden Unterlappen, das linke schlaffe dilatierte Herz, starke Koronarsklerose. Sehr starke Schwellung des Gehirns, gut haselnußgroßes parasagittales Meningeom in der Höhe der Stirnlappen.

Bei der 74-jährigen Frau mit schlechtem Herzen brachte Prontozil zunächst scheinbare Heilung, dann erfolgte während Prontozil noch verabreicht wurde nach 11 Tagen ein Rezidiv. Also keine prophylaktische Wirkung des Prontozil!

Nur wenige Arbeiten haben die günstige Wirkung von Prontozil bei Erysipel bestritten. Hartl sah bei 21 erwachsenen Erysipelkranken keine besonderen Resultate, auch bei den nicht mit Prontozil Behandelten erfolgte die Entfieberung in überraschend genauer Übereinstimmung wie bei den mit Prontozil Behandelten durchschnittlich am 6. Krankheitstag. Bei chronisch verlaufenden Fällen und bei Komplikationen zeigte sich ihm ebenfalls kein Erfolg. Auch Ishikawa (Tokio) fand die Wirkung nicht so außerordentlich groß wie das gegenwärtig in den meisten Publikationen gerühmt wird, allerdings sah auch er bei 27 mit Prontozil (davon 6 mit einem japanischen Präparat) behandelten Fällen ziemlich rasche Entfieberung, Besserung des Allgemeinzustandes, rasches Verschwinden von Ödem und Infiltration. Ebenso lehnt Bönlig (Hannover) auf Grund von 32 mit und 31 ohne Prontozil behandelten Erysipelkranken eine spezifische Wirkung des Prontozil auf das Erysipel ab.

Im allgemeinen empfiehlt es sich, so früh wie möglich, zunächst einmal 3mal 2 Tabletten Prontosil zu 0,5 g in den ersten 24 Stunden zu verabfolgen. Meist kann dann die Dosis auf 3—4mal täglich 1 Tablette für die nächsten 4 oder 5 Tage erniedrigt werden. Sollte die Resorption des Prontosil Schwierigkeiten machen, so verabreiche man gleichzeitig 10 Tropfen verdünnter Salzsäure. Selten nur wird es nötig sein, das Prontosil als Injektion zu geben. Prontosil solubile 5 ccm (5%ige Lösung), täglich 1—2 Ampullen intramuskulär, das neben Prontosil per os, letztere Medikation scheint bei Erysipel wirksamer als die parenterale Zufuhr zu sein.

Die Wirksamkeit des Prontosil bei der Behandlung des Erysipels kann man heute wohl nicht mehr bestreiten.

Lohe konnte im ganzen 81 Fälle von Erysipelen beobachten (etwa $\frac{1}{3}$ Männer $\frac{2}{3}$ Frauen) wobei der Häufigkeit nach geordnet untere Extremitäten, obere Extremitäten Gesicht und Genitalien befallen waren. Dabei waren es nicht nur leichte Fälle die ja unter indifferenten Behandlung mit Salbe auch abzuheilen pflegen, sondern auch schwerste bullöse Erysipela z. B. bei einer sequestrierenden Otitis des Oberkiefers, einem rezidivierenden Erysipel des Skrotum Penis der Inguinalgegend, die zum Teil durch Thrombophlebitiden erschwert waren oder mit gangränösen Veränderungen in den Unterschenkeln verliefen. Bei allen Patienten bestanden Temperaturen bis 39 und 40° mit Schüttelfrösten. Im Durchschnitt wurden Löhns Patienten nach 3—4 Tagen fieberfrei und die Krankheitserscheinungen waren minimal nach 3 Tagen maximal nach 14 Tagen völlig verschwunden. — Eine 53jährige Frau mit Gangrän am linken Unterschenkel und schwerem Erysipel kam am 7 Tage trotz 3 Injektionen von Prontosil à 50 ccm und peroraler Darreichung ad exitum, nachdem die hohen Temperaturen am 3 Tage abgeklungen waren.

In einzelnen Fällen kommt unter Prontosilbehandlung das Erysipel zwar zum Stillstand, der Kranke entfiebert auch, aber trotzdem kann es zur Abszedierung der Augenlider und anderen Spätfolgen der Streptokokkeninfektionen kommen.

In anderen Fällen wird zwar ein Abinken des Fiebers erreicht, das Erysipel wandert aber trotzdem weiter wie in nachstehend beschriebenen Fall, bei welchem — offenbar infolge zuvor schon bestehender Nierenschädigung — eine Retention des Prontosil deutlich hervortrat und wahrscheinlich zu weiterer Nierenstörung mit Azotämie und gleichzeitiger Senkung des Kochsalzgehaltes im Blut führte.

Fall 1 U. 42 Jahre erkrankte vor 3 Wochen an Gesichtsrötung. Die Augen waren dick geschwollen. Fieber 40° starke Schüttelfröste bald auch Erbrechen und Durchfälle. 1929 operiert wegen Unterleibs-Cr. Bei der Aufnahme bestand noch ein Erysipel des ganzen Gesichtes, das aber im Abklingen war. Keine Temperatur. Trotz Verabreichung von Prontosil (5mal täglich 10 ccm i. m.) wanderte das Erysipel vorne bis zur Brust und hinten über Nacken und Rücken bis zur Gesäßgegend weiter. Urin enthielt von Anfang Eiweiß und zahlreiche hyaline und gekörnte Zylinder. Harnabsonderung sehr gering. Zunehmende Jenuommenheit. Zum Schluß stieg der Pest N auf 74 mg% an.

Kochsalzgehalt im Blut fiel auf 0.374 ab. Schon bald nach der Prontosilzufuhr kam es zu einer diffusen Rosarotfärbung der Haut, offenbar wurde durch die kranke Niere der Farbstoff verzögert und unvollkommen ausgeschieden. Die Obduktion ergab das Bild einer akuten infektiösen Erkrankung. Hochgradige infektiöse Schwellung der Milz ebenso der Leber enorme infektiöse Schwellung und akute Stauung der Nieren Lipoidarme Nebennieren Schläffen an atherosclerotischen und parenchymatös degeneriertes Herz mit starker Dilatation.

Histologisch Niere subakute Glomerulonephritis *Leber* trübe Schwellung

Gelegentlich erfolgt auch obwohl Prontosil weiter verabreicht wird nach anfänglicher Besserung wieder ein Relaps wie in folgen dem Falle

Hermine K. 74-jährige Witwe erkrankte vor 8 Tagen plötzlich mit Schüttelfrost, Erbrechen schmerzhafter Schwellung der linken Gesichtseite. Bei der Aufnahme mittelschweres Erysipel der linken Gesichtshälfte am 8 Krankheitstag. Auf Prontosil 50 cc/m in täglich sowie dreimal 1 Tablette Prontosil klingt das Erysipel rasch ab vom 5 Tag ab ist Pat. fieberfrei doch bleibt das linke Auge noch längere Zeit geschwollen und gerötet. Am 16 Krankheitstag nachdem Pat. schon aufgestanden ist, aber immer noch täglich dreimal 1 Tabl. Prontosil nahm tritt ein Erysipelrezidiv der rechten Gesichtshälfte auf mit dicken Drüsen schwellungen und hohem Fieber und breitet sich schnell über das ganze Gesicht und die Kopfhaut aus. Am 23 Krankheitstag Exitus unter Kreislaufschwäche.

Obduktion Erysipel im Gesicht und in den weichen Schädeldecken besonders in der linken Gesichtshälfte Frische und ältere konfluierende Herdpneumonien in beiden Unterlappen des linken Schläffen dilatiertes Herz starke koronarsklerose Sehr starke Schwellung des Gehirns gut haiselnußgroßes parasagittales Meningeom in der Höhe des Stirnlappens

Bei der 74-jährigen Frau mit schlechtem Herzen brachte Prontosil zunächst scheinbare Heilung, dann erfolgte während Prontosil noch verabreicht wurde nach 11 Tagen ein Rezidiv. Also keine prophylaktische Wirkung des Prontosil!

Nur wenige Arbeiten haben die günstige Wirkung von Prontosil bei Erysipel bestritten. Hartl sah bei 31 erwachsenen Erysipel kranken keine besonderen Resultate auch bei den nicht mit Prontosil Behandelten erfolgte die Entfieberung in überraschend genauer Übereinstimmung wie bei den mit Prontosil Behandelten durchschnittlich am 6 Krankheitstag. Bei chronisch verlaufenden Fällen und bei Komplikationen zeigte sich ihm ebenfalls kein Erfolg. Auch Ishikawa (Tokio) fand die Wirkung nicht so außerordentlich groß wie das gegenwärtig in den meisten Publikationen gerühmt wird. Allerdings sah auch er bei 27 mit Prontosil (davon 6 mit einem japanischen Präparat) behandelten Fällen ziemlich rasche Entfieberung Besserung des Allgemeinzustandes, rasches Verschwinden von Ödem und Infiltration. Ebenso lehnt König (Hannover) auf Grund von 32 mit und 31 ohne Prontosil behandelten Erysipelfällen eine spezifische Wirkung des Prontosil auf das Erysipel ab.

Beim Erysipel der Kinder gibt Doziades dem Prontosil vor allen anderen Sulfonamiden den Vorzug

Sittenauer (München), welcher von 101 Patienten 64 mit und 37 ohne Prontosil behandelte, glaubt keinen wesentlichen Nutzen vom Prontosil gesehen zu haben. Allerdings war die Zahl der Todesfälle von 64 mit Prontosil Behandelten 0 und von 37 ohne Prontosil Behandelten 7. Auch Magnus (München) beurteilt das Prontosil bei Erysipel mit Zurückhaltung: „Es gelingt mit keinem Mittel, die Ausbreitung der Rose aufzuhalten“, „auch ohne jede Behandlung kommt plötzlicher Stillstand der Krankheit mit schroffem Temperatursturz vor“. Nach dem oben Ausgeführten kann ich mich diesem ansprechenden Urteil nicht anschließen.

Scharowsky (Berlin) hat kürzlich an Hand von 275 mit und 210 ohne Prontosil behandelten Erysipelfällen (hauptsächlich des Gesichts) eine möglichst frühzeitige Behandlung gefordert, da nur die sofort — spätestens 2 Tage nach Ausbruch der Erkrankung — in Behandlung gekommenen Fälle günstig reagierten. Dem ist sicher beizupflichten, allein auch bei späterem Einsetzen der S.A. Therapie habe ich doch häufig noch gute Resultate gesehen.

Nebenwirkungen des Prontosil sind in der üblichen Dosis bei Erysipel nur recht selten zu beobachten. Es liegt infolgedessen auch kein Grund vor, das Prontosil durch ein anderes Mittel der S.A. Reihe zu ersetzen, zumal da durch Snodgrass und Mitarbeiter sowie durch Polony u. a. bei vergleichender Untersuchung die Überlegenheit des Prontosil rubrum gegenüber Prontalbin festgestellt ist.

Erysipel des Säuglings

Das früher meist tödlich verlaufene Erysipel des Säuglings ist in vielen Fällen durch Prontosil erstaunlich gut zu beeinflussen. Schreus, Gmelin u. a. haben über Heilungen berichtet. Noch jungst hat Ujsighy (Pecs) bei einem 2 Wochen alten männlichen Säugling ein Erysipel der Haut des Unterbauches, der Genitalien und Oberschenkel, an welches sich Gangrän der Haut, des Penis und Skrotums angeschlossen hatte, durch Prontosil und Bluttransfusion zu völliger Ausheilung gebracht. Hamburger (Wien) erwähnt in der Aussprache zum Vortrag von Volavsek, daß die Letalität der Säuglinge mit Erysipel durch die Prontosilbehandlung von 80—90% auf 0 herabgedrückt wurde. Säuglinge erhalten im allgemeinen $\frac{1}{6}$ der oben für Erwachsene vorgeschlagenen Dosis.

Meyer zu Horste (Dortmund) machte darauf aufmerksam, daß bei Säuglingen mit Erysipel ein Versagen des Prontosil bedingt sein kann durch schlechte Resorption desselben infolge Fehlens der Magen-

salz iure Er empfiehlt deshalb, $\frac{1}{4}$ Stunde vor Verabreichung 1 Tablette Protosil in etwa 25 ccm Wasser zerfallen zu lassen und 6 Tropfen verdünnte Salzsäure hinzuzufügen. Auf diese Weise läßt sich die hohe Mortalität des Säuglingserysipels (30—70—80%) erheblich herabsetzen. Allerdings sind auch jetzt noch die von der Nabelwunde ausgehenden Erysipele des Neugeborenen stark gefährdet.

Literatur

- Anderson Brit. med. J. 1939 Nr. 4093 716
 Buchheim und Drechsler Zbl. Chir. 1938 9063
 Christensen Nord. med. Ark. (schwed.) 1939 1379
 Domagk Klin. Wschr. 1936 II 1585
 Doxiades Dtsch. med. Wschr. 1943 496
 Foley und Yasuoka J. amer. med. Assoc. 115 1330 (1940)
 Gmelin Münch. med. Wschr. 1935 271
 Hamburger Wien. med. Wschr. 1940 1071
 Hartl Dtsch. med. Wschr. 1936 II 1641
 Hofheinz Dtsch. med. Wschr. 1940 I 676
 Hoyne Wolf und L. Prim J. amer. med. Assoc. 113 979 (1939)
 Huber Münch. med. Wschr. 1937 II 1257
 Ishikawa Klin. Wschr. 1939 II 1751
 Jorns Der Chirurg 15 537 (1943)
 Kirschner Chirurg. 1941 443
 Klee und Römer Dtsch. med. Wschr. 1935 205
 Kleinschmidt Festschrift für Molloff 1940
 König Dtsch. med. Wschr. 1939 601
 Lühe Med. Klinik 1940 I 150
 Lusebrink Ther. d. Gegenwart 84 56 (1943)
 Magnus Leitfaden der allgemeinen Chirurgie Berlin 1940
 Meyer zu Hörste Klin. Wschr. 1936 II 1607
 Mühlbacher Ther. Gegenwart 1938 258
 Nelson Rinzler und Kelsey J. amer. med. Assoc. 112 1030 (1939)
 Polony Dermatol. Wschr. 1939 188
 Rieder Dtsch. Chirurgetagung 1943
 Scharowsky Med. Klin. 1941 483
 Scholl Münch. med. Wschr. 1942 1069 und Münch. med. Wschr. 1943 1887
 Schreus Dtsch. med. Wschr. 1935 255
 Sittenauer Zbl. Chir. 1940 Nr. 19 503
 Snodgrass Anderson und Renzie Brit. med. J. 1938 399
 Strobel Wien. klin. Wschr. 1939 954
 Tonndorf Med. Klin. 1936 II 1307
 Tonndorf Zbl. f. Chirurgie 1942 57 Zbl. f. Chir. 69 857 (1943)
 Toomey J. A. Ann. int. Med. 12 166 (1938)
 Ujsaghy Kinderärztl. Praxis 1939 212
 Unshelm Med. Welt 1937 660
 Volavsek Wien. klin. Wschr. 1940 996

II Andere Streptokokkenkrankungen

Schon Klee und Römer haben das Prontosil bei allen schweren Formen von Streptokokkenkrankungen empfohlen. Außer bei Erysipel auch bei schwerer Angina, peritonsillärem Abszeß, peritonsillärer Thrombophlebitis, bei septischem Abort, bei Endocarditis acuta und ulcerosa.

In der Literatur finden sich mehrfach Angaben über ausgeheilte Fälle von *Streptokokkensepsis*, z. B. bei Huber 2 Fälle von Streptokokkensepsis bei Kindern, bei Long und Bliss und verschiedenen anderen. Schranz hat 1935 über 60 Sepsisfälle berichtet, von welchen nur 3 zum Exitus kamen, und führt einzelne Beispiele von geheilten Fällen an, allerdings ohne nähere Angabe, wie sich die übrigen Sepsisfälle verteilten, bei Puerperalsepsis oder Sepsis post abortum habe das Mittel schlagartig angesprochen (2 Beispiele). Bei der voll entwickelten Streptokokkensepsis kommt die Chemotherapie wohl meist zu spät, das Mittel kann nicht in genügender Menge und Konzentration an den Herd gelangen, besonders wenn schon ausge dehnte Nekrosen und Thrombosen vorliegen.

Kolmer hatte bei der Behandlung der Streptokokkenseptikämie chirurgischen Ursprungs, im Anschluß an Wunden und Verbrennungen mit Schwellung der Lymphknoten ausgezeichnete Resultate. Von 18 solchen Fällen, welche einmal oder mehrmals positive Blutkultur aufwiesen, genasen 14 (22% Letalität), die Behandlung bestand in Prontosil per os, Bluttransfusion und Antistreptokokken serum.

Bingold hat kürzlich mit Recht erörtert, ob wir mit Hilfe der Sulfamide bei den septischen Erkrankungen überhaupt wesentliche Erfolge erwarten dürfen. Als besonders guter Kenner der Sepsis weist er vor allem darauf hin, daß der fieberhafte Abort nicht als Gradmesser einer therapeutischen Wirkung benützt werden darf. Schon vor der Prontosiltherapie war die Prognose desselben fast absolut gut, trotz nachweisbarer Bakteriämien traten Metastasen nur in 2% auf. Möchte das Krankheitsbild noch so sehr als Allgemeininfektion gekennzeichnet sein, so wich es doch, wenn die infektiösen Massen spontan oder instrumentell entfernt waren. Bingold wirft die Frage auf, ob in einem Falle, bei dem von vornherein SA-Präparate gegeben wurden und bei welchem trotzdem die Ausbildung eines gefäßgebundenen Sepsisherdes nicht zu verhindern war eine Ausheilung, eher möglich wurde als früher, wo andere Sepsistherapeutika in Mode waren. Er bestreitet dies und versichert, daß es ihm in keinem Falle den er nach seiner Diagnose für infaust halten mußte gelungen war, trotz großer und großer Dosen Prontosil das Leben zu erhalten — gleichgültig, ob es sich um Infektionen mit Streptokokken, Staphylokokken oder um Anaerobier handelte. Es ist ja auch, wie er mit Recht hervorhebt, im klinischen Bild zwischen Menschensepsis und der beim Tier experimentell erzeugten Sepsis ein wesentlicher Unterschied. Vorläufig glaubt er, seien die SA-Präparate zur Bekämpfung septischer Zustände, die mit einem dauernden Eindringen von Bakterien in die Blutbahn einhergehen, noch nicht ausreichend, was besonders auf alle Formen der septischen Endocarditis zu treffe. Trotzdem lasse der weitere Ausbau der SA-Therapie zuversichtlich hoffen, daß auch hier mit der Zeit Erfolge zu erzielen sind.

Kämmerer hatte bei 2 Fällen schwerer septischer Allgemeininfektion mit Tibatin 1 v (täglich 1—3 mal 50) neben Bluttransfusionen sowie bei einem Fall hochlieberhafter Prostatitis mit großen Dosen (bis zu 6 g täglich insgesamt 55 g Tibatin) besten Erfolg. Ein Erreger ist allerdings in keinem dieser drei 'Sepsisfälle' nachgewiesen.

Herrell u. Brown behandelten 103 durch verschiedene Erreger bedingte Fälle von Septikämie mit Sulfamiden und verglichen die Ergebnisse mit 119 ähnlichen Fällen aus früheren Jahren. „Durch die S.A. Behandlung wurden die Genesungsaussichten rund verdoppelt. Wichtig ist die „adäquate Behandlung mit genügenden Dosen des jeweils optimalen Mittels. So konnten von 74 Kranken 53 = 71,6% zur Geneung gebracht werden während mit „nichtadäquater Behandlung von 29 nur 8 = 27,6 genasen. Als optimales Mittel gilt ihnen Sulfanilamid für betahämolytische Streptokokken, Gonokokken, Bact. coli, Meningokokken und Gasbrandbazillen, Sulfapyridin für Pneumokokken, Streptococcus viridans, Staphylococcus aureus und Friedländer.

Bei schweren septischen Erkrankungen muß gelegentlich zu großen, fast ungeheuerlichen Dosen gegriffen werden. Garkisch verabreichte einem Kranken mit Sepsis nach Armverletzung innerhalb 4 Tagen 230 ccm 5%iger Prontosil-Lösung und rät *subkutane* Einspritzung solcher Dosen. Auch Bresgen empfiehlt große Dosen für kurze Zeit; dabei sollen Schädigungen praktisch überhaupt nicht vorkommen, auch Agranulozytose hält er meist für die Folge der schweren Infektion, weniger des Mittels. Im Schrifttum finden sich auch Fälle, wo eine durch Streptokokkeninfektion bedingte Agranulozytose mit Prontosil behandelt wurde und in Heilung überging!

Am häufigsten bietet sich für den Arzt Gelegenheit das Auftreten einer Streptokokkenallgemeininfektion zu verhüten bei der Tonsillitis. Es dürfte zweckmäßig sein, in jedem Fall von Angina, da doch meist Streptokokken ursächlich in Frage kommen, Prontosiltabletten im Munde langsam zergehen zu lassen und auf diese Weise pro Tag 4—6 Tabletten zu je 0,5 g dem Kranken zuzuführen. Wir haben seitdem wir diese Behandlungsart an Hunderten von Halsentzündungen durchgeführt haben, sehr selten nur noch die schweren Komplikationen der Angina gesehen. Natürlich kann ein schon in Entwicklung begriffener peritonsillärer Abszeß durch Prontosil nicht jedesmal sofort zum Rückgang gebracht werden, ja es kann sich trotz Prontosilbehandlung auch ein Mandelabszeß anschließen. Trotzdem ist die günstige Wirkung des Prontosil nicht zu verkennen. Klee berichtet, daß er seit Anwendung des Prontosil bei schweren Anginen keine Jugularisunterbindungen mehr vorzunehmen brauchte.

W Schulz sah allerdings bei einem Leutnant trotz Prontosil Cebion und einem Ultronstoß eine tonsillogene Sepsis sich entwickeln die auf Mandelabschälung und nachfolgende Prontosilverabreichung langsam ausheilte. Bemerkenswerterweise trat vorübergehend eine Verminderung der Granulozyten ein die aber bei weiterer Verabreichung von Prontosil wieder zurückging. E W Müller empfahl bei Angina wie bei anderen fieberhaften Prozessen die Verabreichung einer Kombination von Prontosil 0,3 g und Pyramidon 0,1 g 3 bis 4 mal täglich. In schweren Fällen von Halsentzündung soll das Mittel etwa 5 Tage lang gegeben werden es ist zugleich wirksam gegen die durch Streptokokken bedingte Lymphadenitis allerdings nicht immer bei den schweren Lymphdrüsenanschwellungen der malignen Diphtherie dem „Cäsarenhals“ der wohl meistens auf einer Streptokokkenmischinfektion beruht.

Nach Uffenorde findet man eine postoperative Angina nach Nasenoperationen in 14% und nach Septumoperationen in 66%. Hierbei handelt es sich wohl meist um Streptokokkeninfektionen weshalb Gerlach prophylaktisch Prontosil verabreichte. Der Erfolg war, daß keine postoperative Angina mehr vorkam. Dosis 3 mal täglich 1 Tablette Prontosil vom Tag der Operation ab 12 Tage, dann noch 3 Tage lang täglich 1—2 Tabletten.

Ein sehr einheitliches Krankengut, nämlich 228 junge Soldaten mit teils katarrhalischer, teils follikulärer Tonsillitis hat Emmrich vergleichsweise mit der üblichen Therapie sowie mit Sulfapyridin behandelt. 107 Fälle erhielten als Vergleichsgruppe Bettruhe, feucht warme Halswickel, Gurgeln und 3 mal täglich 0,5 g Aspirin, 121 Fälle erhielten Bettruhe und Sulfapyridin 3 mal täglich 2 Tabletten, meist 2 Tage lang. Am besten wirkte die SP Behandlung bei hoch fiebernden follikulären Anginen, die Heilung wird beschleunigt, die Fieber- und Krankheitsdauer abgekürzt. Nachkrankheiten werden mit der SP Behandlung nicht verhütet. Prontosil erwies sich als weniger wirksam, dagegen durfte Sulfathiazol die gleiche Wirkung wie Sulfapyridin besitzen.

Einen Fall von geheilter Streptokokkensepsis nach Mandelentzündung bei einem 13-jährigen Mädchen hat Becker (Hiel) mitgeteilt. Blutkultur ergab hämolytische Streptokokken, Behandlungsversuche mit Albucid und Prontosil ebenso mit Pferdeserum blieben erfolglos. Nach einem Eubasinstoß fiel die septische Temperatur zum erstenmal vorübergehend von 41—42° ab und blieb erst nach dem 4. Eubasinstoß, nachdem insgesamt 59 g Eubasinum verabfolgt waren, auf regelrechter Höhe.

Bei *Plaut-Vincentischer Angina* hatte ich in letzter Zeit mit Prontosil-tabletten (lutschen lassen) auffallend rasche Besserungen.

Heilungen von *Angina Ludovici* sind mehrfach mitgeteilt worden. Long und Bliss behandelten 5 solcher Kranken mit großen Dosen Sulfonamid, 3 erholten sich, 2 starben. Je ein Fall von Clark und Fulghum heilten ebenfalls nach S A Behandlung aus.

Gsell (St. Gallen) hält die Frühbehandlung der lakunären Tonsillitis am ersten und 2. Krankheitstag für aussichtsreich (täglich 3 g

S Th oder Irgafen, nach Entfieberung noch 6 Tage lang 3 mal 0,5 g) Die Spätbehandlung scheint immerhin die Gefahr der hamatogenen und lymphogenen Komplikationen zu vermindern. Bei der lymphozytären Angina dem Pfeifferschen Drüsenfieber, eben so bei maligner Diphtherie mit Mischinfektionen mit Streptokokken ja sogar bei Angina agranulocytotica sind einzelne Erfolge zu beobachten. Die Frage, ob nun jede Tonsillitis mit Sulfonamiden zu behandeln sei verneint Gsell, hält aber die Sulfonamidtherapie für ein wertvolles Mittel einerseits um schwere Anginen durch Frühbehandlung zu kuppieren und durch Spätbehandlung ihre gefährlichen Komplikationen zu vermindern, andererseits um leichte Tonsillitiden bei sonst schon geschädigtem Organismus zum raschen Verschwinden zu bringen. Van Dongen konnte beginnende Pulpitis bei tiefer Zahnkaries durch Sulfonamide zur Abheilung bringen. Gingivitis nach Angina, Pharyngitis und Stomatitis sehr günstig beeinflussen, die gleichen Periodontitis. Auch bei Mundbodenphlegmonen ganz gleich welcher Ursache, bei Faulnispyorrhoe sowie bei septischen schweren Zuständen nach Extraktionen waren die Erfolge sehr gut. Lokale Anwendung half nicht, vielmehr muß peroral 2 Tage vor bis 2 Tage nach der Extraktion S.A. verabreicht werden. Bei Stomatitis ulcerosa und bei Aphthen war keine Wirkung zu bemerken.

W Schmidt kommt zu dem Ergebnis daß die örtliche Sulfonamidbehandlung der Angina lacunaris in Form der Bepuderung der Tonsillen mit MP Puder eine einfach durchzuführende Behandlung ist die der bisher üblichen peroralen und parenteralen Verabreichung überlegen zu sein scheint.

In den seltenen Fällen von Streptokokkenpneumonie ist die Wirkung von Prontosil wie von P A überzeugend. Long und Bliss beobachteten 8 Kranke die er Art alle erholten sich. Hageman und Blake sahen dasselbe bei 7 Kranken, von denen 3 positive Blutkultur und 3 bei Einsetzen der S A Therapie schon eitrige Komplikationen hatten. Alle genasen und nur bei einem mußte ein Empyem operiert werden. Bei jedem Empyem welches vermutlich durch Streptokokken verursacht ist sollte nach Punktionsentleerung ein Versuch mit Prontosilbehandlung am besten gleichzeitig intramuskular und peroral gemacht werden ehe man zur Rippenresektion schreitet. Es wurde auch vorgeschlagen, intrapleural Prontosil solubile zuzuführen. z B empfohlen Brown sowie Klahn bei Pleuraempyem täglich 5—15 ccm der 25%igen Prontosil solubile Lösung in die Pleurahöhle einzuspritzen. Die durch Pneumokokken auch durch Typ III verursachten Empyeme reagieren manchmal erstaunlich gut auf orale und gleichzeitig lokale Zufuhr von SP. Ich selbst sah mehrere Fälle nach Behandlung mit SP per os und intrapleural ohne Operation ausheilen!

Bei den durch *anaerobe* Streptokokken verursachten Empyemen versagt häufig die allgemeine wie die örtliche Anwendung von Prontosil, Prontalbin oder SP. In solchen Fällen empfiehlt sich ein Versuch mit Marfanil peroral oder auch örtlich.

Auch in einzelnen Fällen von Streptokokkenperitonitis = B nach Appendizitis, kann das Prontosil intramuskulär oder intraperitoneal verabreicht die Ausheilung erleichtern. Besonders bei Kindern vermag die SA-Behandlung das chirurgische Vorgehen gut zu unterstützen, Ladd, Botsford und Curnen berichten Genesung in 5 von 7 Fällen, auch Stewart und Bates beschreiben Genesung eines Falles.

Osteomyelitis durch Streptokokken wird besonders bei chronischem Verlauf gelegentlich auffallend gut beeinflusst.

Anaerobe Streptokokkeninfektionen scheinen nach Long und Bliss ebenso wie nach Colebrook und Purdie auf SA-Präparate nicht anzusprechen. Bei den Infektionen mit anaeroben Streptokokken liegen keine gesicherten Unterlagen vor, da in keinem der in der Literatur angeführten Fälle eine einwandfreie bakteriologische Differenzierung vorgenommen worden ist, zumal auch die Frage der anaeroben Streptokokken als Sondergruppe der für den Menschen pathogenen Streptokokken noch nicht geklärt ist. Mehrere Fälle von Pleuraempyem, aus deren Eiter anaerobe Streptokokken wuchsen, wurden durch SP nur unvollkommen gebessert und mußten alsbald durch Rippenresektion eröffnet werden. Zum Teil waren bei diesen Kranken vorher Pneumokokken oder grünwachsende Streptokokken gefunden worden.

Manche Fälle von versagender Wirkung des Eubasin bei Pneumonie erklären sich vielleicht durch das Vorliegen einer Infektion mit anaeroben Streptokokken. Ein Beispiel:

Die 49-jährige Frau ist vor 4 Tagen mit Brustschmerzen, Fieber und Kurzatmigkeit erkrankt und wird am 4. Krankheitstag in schlechtem Allgemeinzustand mit erheblicher Dyspnoe und Cyanose aufgenommen. Es besteht zu nächst kein Fieber, das erst am 6. Krankheitstag einsetzt. Links hinten unten Dämpfung, erhält Eubasin 2 Tage lang je 30 ccm i. v. und 4 Tage lang 3 mal 10 g oral. Am 10. Krankheitstag Cibazol i. v. 30 ccm. Punktion links hinten ergibt stinkenden Eiter aus welchem anaerobe Streptokokken und fusiforme Stäbchen gezüchtet werden. Der Verlauf ist ähnlich dem eines Grippeempyems. Am 9. Tag werden 900 ccm Eiter abgelassen, am 15. Tag durch Rippenresektion der Eiter entleert, am nächsten Tag Exitus. Die Obduktion ergibt Pleuraempyem links reseziert eitrige Phlegmone des linken Zwerchfells, Durchwanderungsperitonitis eitrige fibrinöse Entzündung im vorderen Mediastinum.

Auch Kolmer betont, daß seine Laboratoriums-Infektionen mit anaeroben hämolysierenden Streptokokken bei Mäusen sich einer Behandlung mit PA und SP weniger zugänglich erwiesen als Infektionen mit aeroben Stämmen. Vielleicht erklärt sich so auch das gelegentliche Versagen von SA-Präparaten in manchen Fällen von puerperaler Sepsis.

Smith und Mitarbeiter berichteten über einen Kranken mit Meningitis durch anaerobe Streptokokken, der nach SA Behandlung ausgeheilte Kliftonegger konnte bei 3 Fällen von puerperaler Infektion durch anaerobe Streptokokken mit Mifamil einen therapeutischen Erfolg erzielen

Die Endocarditis lenta oder, wie sie in USA meist genannt wird, die subakute bakterielle Endokarditis, durch Streptococcus viridans ist ohne Zweifel einer Chemotherapie zugänglich. Mitteilungen über geheilte Fälle dieser trostlosen Erkrankung waren bis vor einigen Jahren nur ganz vereinzelt erfolgt. Wer über ein großes Krankengut verfügt, erinnert sich an den einen oder anderen Fall. Ich selbst z. B. an 2 sicher geheilte Fälle Capps (Chicago) stellte in 28 Jahren 139 Fälle zusammen, wovon 11 — alle in den Jahren 1910 bis 1924 — unter wochenlanger Einspritzung von Natrium cacodyl ausheilten. Inzwischen ist insbesondere in der nordamerikanischen Literatur über eine Reihe von Heilungen berichtet worden. In früherer Zeit mit Protosil, Prontalbin, in letzter Zeit vor allem mit SP. In vielen dieser Fälle, die von Whitby, Ellis, Andrews, Major, Lian, Swain, Heyman mitgeteilt wurden, handelte es sich vielleicht nur um langdauernde Besserungen.

Auch ich selbst sah in mehreren Fällen nach Eubasinzufuhr die Viridansstreptokokken aus dem Blut verschwinden, das Fieber absinken und wesentliche Besserung des Allgemeinbefindens. Nicht immer hält die günstige Wirkung, zumal nach Aussetzen des Mittels, lange an. Man darf sich aber nicht scheuen, in solchen an und für sich aussichtslosen Fällen mit kurzen Intervallen immer wieder SP z. B. 3mal 2 Tabletten täglich, lange Zeit weiterzugeben, so daß schließlich innerhalb eines Jahres weit über 200 g SP eingenommen werden.

Die relativ gute Wirksamkeit des Tibatin gegenüber Streptokokken im Tierversuch rechtfertigt dessen Anwendung auch bei Endocarditis lenta, obwohl Schittenhelm bei der letzteren niemals eine Heilung durch SA Behandlung sah. Loeschke (Göttingen) heilte einen 6monatig Saugling mit 30 g Tibatin.

Kelson und White (Boston) behandelten 4 Fälle mit SA, 5 Fälle mit Protosil sowie 4 Fälle mit SP vorübergehend bessern konnten. fanden in einer Sammelstatistik von 66 Fällen, daß intensive Behandlung mit SP meist die Temperaturen senkt und den Blutstrom steril macht, allein dieses Resultat geht in wenigen Tagen bis zu 1 Monat, selten später wieder vorbei. Sie kombinierten deshalb bei 6 Patienten mit subakuter und bei einem Patienten mit akuter Viridans Endokarditis die SP Behandlung mit Heparin (Zunächst 4–6 g SP täglich peroral im ganzen etwa 4 Wochen lang, dazu intravenös Tag und Nacht 14 Tage lang Dauertropf von physiologischer Kochsalzlösung mit Zusatz von 10 ccm Heparin auf 500 ccm. Außerdem täglich 200 mg Ascorbinsäure 3 Tage lang und später täglich 100 mg per os.) 3 Kranke zeigten erstaunliche Besserung und blieben 19 bzw. 18 bzw. 4 Wochen frei von Krank-

heitserscheinungen. Die Autoren glauben, daß diese Behandlung in frühesten Stadien der Endocarditis lenta vielleicht von Nutzen sein kann.

Kerschenshteyn sieht auf Grund der in der Starlingerschen Klinik erfolgten intravenösen Tibatinbehandlung der Sepsis lenta in dieser Therapie die zur Zeit einzige Heilbehandlung, welche Erfolge erzielt, die bisher weder beobachtet noch erwartet werden konnten.

Auch Doane (Philadelphia) empfiehlt die Kombination von SP und Heparin. Beginn der Kur mit SP täglich 4—6 g 4 Wochen lang, 1—2mal wöchentlich Bluttransfusion von 200—300 ccm und 4mal täglich 3 Tage lang je 200, dann 100 mg Vitamin C, außerdem 14 Tage lang kontinuierliche i.v. Tropfinfusion (15—35 Tropfen pro Minute) einer Lösung von 10 ccm Heparin in 1000 ccm physiologischer Kochsalzlösung.

In vitro konnte White für den hämolytischen Streptokokkus eine 100fach stärkere bakterio-statische Wirkung von SA bei 39° gegenüber der bei 37,2° C nachweisen. Neuerdings wurde in USA die Kombination von SA, vor allem SP mit physikalischer Hyperthermie zur Behandlung der Endocarditis lenta empfohlen. Es soll zunächst ein starker SP Stoß erfolgen, am 2. Tag soll eine Sitzung von 5 Stunden und länger bis zu 40° C Erhitzung (1), mindestens 8 Sitzungen insgesamt, in Abständen von 2 Tagen, erfolgen.

Es scheint, als ob auf diese Weise das Chemotherapeutikum besser an die sonst schwer zugänglichen Keime in den endokarditischen Auflagerungen herangebracht wurde. Notwendig ist frühe Diagnose und frühes Einsetzen dieser Behandlung.

In einer sorgfältigen Zusammenstellung über die Behandlungserfolge bei der Endocarditis lenta kamen Lichtman und Bierman (New York) zu folgenden Zahlen:

Von 634 Fällen, über welche Libman, Horder u. a. berichtet hatten, erholten sich ohne Chemotherapie 8 = rund 1%.

Unter 198 Fällen (176 aus der Literatur und 22 eigene), die mit PA behandelt wurden, erholten sich 12 = 6%.

Unter 43 Kranken, behandelt mit kombinierter Chemotherapie und Heparin, genasen 5 = 11,5%.

Von 25 Kranken, behandelt mit Chemotherapie und physikalischer Hyperthermie, genasen 4 = 16%.

Solomon sowie Lichtman und Bierman behandelten 21 Kranke mit kombinierter Chemotherapie und Hyperthermie durch i.v. Injektionen von Typhus Parathyphusvakzine, 5 davon genasen = 25%.

Es wäre falsch, die hier genannten Prozentzahlen als allgemein gültig verwerten zu wollen. Die Prognose der Endocarditis lenta ist auch jetzt noch mit Sulfapyridin, Sulfathiazol oder Tibatin allein oder kombiniert mit Hyperthermie sehr zweifelhaft. Aber es besteht

doch die *Aussicht*, in einer vielleicht zunehmenden Anzahl von Fällen auch gegen diese mörderische Krankheit mit der Chemotherapie bis her nicht erwartete Erfolge zu erzielen. Wie Christie mit Recht hervorhebt, ist frühzeitige Diagnose hierbei besonders wichtig, bei Kindern und jungen Menschen ist die Prognose vielleicht günstiger als im späteren Lebensalter.

A. Christie (San Francisco) hat über die Heilung einer Endocarditis lenta bei einem 17-jährigen Mädchen berichtet, die zuvor alle Zeichen der schweren subakuten bakteriellen Endokarditis: Anämie, Gewichtsverlust, Fieber seit 8 Monaten aufgewiesen hatte mit positiver Blutkultur, Herzgeräusch, sekundärer Anämie. Sie bekam 18 Tage lang täglich 8 g Sulfanilamid zusammen mit 4 g NaBr. Danach Entfieberung und zwar dauernd. Gewichts Zunahme 18 kg, Anstieg von Hämoglobin und Erythrozythen auf normale Werte. Bei der letzten Nachuntersuchung 1. Februar 1940, beinahe 11 Monate nach Eintritt in die Behandlung, gutes Befinden.

Auch W. Meyer (Halle) sah bei Lentasepsis (Endokarditis bzw. Cholangitis) auffällige Besserung des Krankheitsbildes nach Eubasin. steht aber gleichwohl noch den bisher veröffentlichten günstigen Berichten sehr skeptisch gegenüber. Zweifellos hat er recht darin, daß ein engultiges Urteil erst nach vielen Monaten abgegeben werden kann.

Wohl die längste Heilungsdauer haben kürzlich Bierman und Baehr mitgeteilt.

Der Kranke hatte zuvor innerhalb 8 Tagen in 6 Sitzungen 2400 Röntgen über die Herzgegend erhalten. Keine Besserung. Danach erhielt er innerhalb 11 Tagen 66 g Sulfanilamid. Er erschien dabei wesentlich kränker und zeigte hohe Temperaturen. Gleichzeitig sank das Hb von 80 auf 65%. 2 Tage nach Beginn der S.A. Behandlung erhielt er in gesamt 9 Fieberstöße bis 104—105,6 F. jedesmal 3—6 Stunden lang. Danach fiel die Temperatur bald ab und wurde nach 20 Tagen fast normal, die Blutkultur steril, Hb stieg von 65 auf 90%, das Herzgeräusch blieb unverändert, aber die Trommelchlegetäfer verschwanden 3 Wochen nachdem die Temperatur normal geworden.

Bickel und Mozer (Genf) sahen von 8 Fällen von Endocarditis lenta während der letzten 2 Jahre bei fünf mehr oder weniger lange Remissionen unter Behandlung mit nicht sehr großen Dosen von S.P. oder S.A. Voraussetzung für guten Erfolg ist vor allem das frühzeitige Einsetzen der Behandlung zu einer Zeit, wo die endocardialen Auflagerungen noch nicht umfangreich und noch nicht völlig organisiert sind. Sie empfehlen energische, lange Behandlung mit großen Dosen, am besten S.Th., etwa 6 g täglich mehrere Wochen oder Monate lang. In einer späteren Arbeit weist Bickel darauf hin, daß die Zahl der Heilungen von Endocarditis lenta durch S.A. immerhin jetzt rund 6% beträgt und man gegenwärtig etwa 50 Fälle von subakuter Streptokokkenendocarditis kennt, die durch S.A. geheilt wurden. Erfolgt nach einer 14tägigen S.A. Behandlung keine Entfieberung und keine negative Blutkultur, so ist die Fortsetzung der S.A. Behandlung nutzlos. Als Mittel der Wahl bezeichnet Bickel wegen

seiner Ungiftigkeit das S Th, er gab davon 800—1200 g über 6—8 Monate verteilt, unter Kontrolle von Blut, Leber und Niere

Beachtenswerte Erfolge sind erreicht worden bei der Behandlung der Streptokokkenmeningitis durch Prontosil. Die Prognose dieser Erkrankung galt bisher als sehr schlecht. Dreyer hatte unter 482 Fällen nur 8 geheilt, Huber unter 100 Kranken nur einen und Gravelle 1935 eine Letalität von 97% mit Auch Neal und Appelbaum sahen unter 274 Fällen nur 9 = kaum 3% genesen, Long und Bliss berichten, daß von 37 Kranken im John Hopkins Hospital zu Baltimore alle gestorben sind! Jauerneck und Gueffroy erbrachten den Nachweis, daß Prontosil solubile wie auch Prontosil rubrum und Prontalbin in den Liquor übergehen, besonders bei eitriger Meningitis, während bei seröser Meningitis nur nach sehr hoher Dosierung die Blut-Liquor-Schranke durchbrochen wurde. Von 7 schweren Fällen von Streptokokkenmeningitis wurden 2 geheilt. Es handelte sich um sekundäre Meningitiden als Komplikation von Ohreiterung. Jetzt ist die Letalität der Streptokokkenmeningitis, z. B. nach Neal auf 20% herabgedrückt, Appelbaum konnte 1937 durch Prontosilbehandlung von 26 Fällen 21 völlig heilen! Er verwendete kombinierte intramuskuläre und perorale Verabreichung von Prontosil solubile und Prontalbin, ersteres alle 4 Stunden 5—10 ccm i. m., letzteres alle 4 Stunden 0,3—0,9 g. Auch Long und Bliss verlangen große Dosen von S A, um die Konzentration im Blute und damit auch im Liquor rasch zum Ansteigen zu bringen, die Konzentration im Liquor soll etwa 10—12 mg% Sulfonamid betragen. Nebenbei soll natürlich die entstehende Lumbalpunktion oftmals wiederholt werden, ebenso ist ein gleichzeitig bestehender Herd im Gehörorgan oder in den Nebenhöhlen chirurgisch anzugehen. Frazer sowie Anderson teilten sehr eindrucksvolle Heilungen von Streptokokkenmeningitis bei Jugendlichen mit. Die Streptokokkenmeningitis ist jedenfalls ein außerordentlich dankbares Objekt der Chemotherapie! Saeker hat aus der Weltliteratur 54 Fälle zusammengestellt, von welchen 42 (meist unter Behandlung mit S A intramuskular) heilten (Literatur daselbst).

Debré und Marie rühmen das S A Präparat, 1162 F (P A) als sehr wirksam. Von 1937 bis Mitte 1938 wurden in 18 Monaten 63 damit behandelte und geheilte Fälle von Streptokokkenmeningitis beobachtet.

Mitchell und seine Mitarbeiter behandelten 6 Fälle von Meningitis durch *Streptococcus viridans*. 2 mit S P. Behandelte sowie ein mit Sulfanilamid, S P, Ultron und tiefer Röntgenbestrahlung. Behandelte heilten aus. 3 mit Sulfanilamid Behandelte starben. Bei aller Vorsicht kann die Genesung von 2 dieser Patienten auf die per os erfolgte Behandlung mit S P bezogen werden.

Kirchner sah bei einem 5jährigen Knaben mit Meningitis durch hämolytische Streptokokken unter Eubasin (3mal täglich 1 Tablette) Verschlechterung. Nach 7tägiger Albucidkur war der Erfolg noch nicht ganz befriedigend, wurde es aber nach 14 Tage lang fortgesetzter Spülung des Lumbalraumes mit größeren Mengen von Kochsalzlösung.

Reid und Lipscomb konnten ein 17jähriges Mädchen im August 1937 durch Sulfanilamid von einer Streptokokkenmeningitis, im Mai 1939 durch Sulfapyridin (teils i m teils per os, insgesamt 68,5 g) von einer Pneumokokkenmeningitis heilen.

Vielleicht noch besser als mit den genannten Substanzen sind die Behandlungsergebnisse bei der Streptokokkenmeningitis nach Unterberger mit Tibatin (früher als Eupatin bezeichnet), er kombinierte die i v Zufuhr von Tibatin mit Prontosil per os.

Hanley und Golenternek verabreichten bei 150 Fällen von konservativ behandelter Puerperalsepsis 75 Patienten zusätzlich mit PA, 70% der mit PA behandelten Gruppe zeigten Besserung und abgekürzten Krankheitsverlauf.

Die Universitätsklinik Lausanne sieht auf Grund der mit der SA Therapie erzielten Ergebnisse in der Sulfonamidtherapie die mächtigste Waffe, die zur Bekämpfung der puerperalen und gynäkologischen Infektionen zur Verfügung steht (Etienne de Meuron).

Zahlreiche Mitteilungen der Weltliteratur befassen sich mit der chemotherapeutischen Beeinflussung des septischen Aborts und des Puerperalfiebers. Nach den vielen Enttäuschungen, welche der Kliniker gerade auf diesem Gebiete von einer Unzahl hochgepriesener Mittel und Verfahren im Laufe der Jahrzehnte erleben mußte, wird man verstehen, wenn er bei der Beurteilung neuer Mittel vorsichtig sein wird. Es hat denn auch nicht an Stimmen gefehlt, welche einen Erfolg überhaupt bestreiten. Gewiß soll man daran denken, daß der Prozentsatz der sog. Spontanheilung bei Sepsis etwa 25% beträgt (W. Schultz), und einzelne Statistiken ergeben tatsächlich nur eine geringe Wirkung. So berichtet H. D. Müller aus der Greifswalder Frauenklinik über 398 fieberhafte Erkrankungen, von welchen 154 mit Prontosil behandelt wurden — ohne wesentlichen Erfolg, der auch bei 59 leicht bis hochfieberhaften Fehlgeburten sowie bei Kindbettfieber nicht zu verzeichnen war. Dagegen zeigt eine Reihe von englischen, amerikanischen wie auch deutschen Statistiken doch eine wesentliche Herabsetzung der Sterblichkeit unter Verabreichung großer Dosen von PA bzw. Prontosil. Insbesondere hat die prophylaktische Gabe von Prontosil grundsätzlich vor jeder Entbindung oder jedenfalls vor jedem größeren Eingriff bei einer Entbindung zu einer wesentlichen Herabsetzung der Letalität geführt. Colebrook, Gibberd u. v. vom Queen Charlotte Hospital in London setzten bei Puer-

peralepsis die Mortalität von 18—29% auf 8—4½% herab, Rivett berichtet eine Senkung der Mortalitätsziffer bei schweren puerperalen Septikämien und Peritonitiden von jährlich 71% ohne Prontosil auf 27,4% seit Anwendung des Prontosil. Die englischen und amerikanischen Gynäkologen verwenden im allgemeinen große Dosen. Auch Haedicke (Berlin) gibt zunächst 5 Tage große Dosen, täglich 10 bis 20 ccm und mehr intramuskulär und 10 Tabletten Prontosil zu je 0,5 = ½ g, danach 3—5 Tage Pause, dann folgt ein erneuter 5-tägiger Prontosilstoß. Bei solcher in Intervallen selbst monatelang fortgesetzten Darreichung wurde niemals eine Schädigung gesehen. Engelman empfahl, bei schwerer Puerperalsepsis Prontosil als Klyσμα zu verabreichen. Täglich Einlauf von physiologischer Kochsalzlösung, in welcher 20 Prontosiltabletten zu 0,3 g aufgeschwemmt wurden; diese Einläufe wurden etwa 4 Tage lang wiederholt. Als prophylaktische Dosis genügen natürlich kleinere Mengen, z. B. 4mal täglich 1 Tablette mehrere Tage lang.

Benthin (Königsberg) weist darauf hin, daß es bei Pyämien schwer ist, im Einzelfall sich ein Urteil zu bilden — auch ohne Therapie kann jeder Schüttelfrost der letzte sein! 22 Abortfälle, die er längere Zeit mit Prontosil behandelte, entfieberten rasch und überstanden die spätere Ausräumung ohne jede Nacherkrankung. Er bemerkt aber, daß dieser auf den ersten Blick sehr erfreuliche Erfolg bei Hunderten von anderen Fällen auch ohne Prontosil erreicht wurde (vgl. auch Bingold, oben S. 240).

In einer neueren Arbeit über Ergebnisse und Richtlinien der Prontosilbehandlung septischer Zustände weist Benthin darauf hin, daß bei septischer allgemeiner Infektion von Frauen die Heilungsziffer ohne Prontosil 50%, mit Prontosil 80% betrug, bei Pyämie, ebenso bei Mischinfektion sei die Wirkung nicht so offensichtlich. Sie richtet sich vor allem auf die Streptokokken und ist nur möglich, wenn die Abwehrkräfte des Körpers noch voll mobilisiert werden können, also früh und in genügender Dosis verabreichen! Nebenbei Blutübertragung, Zufuhr von Traubenzucker, evtl. Dauertropf oder auch Titratin (2mal täglich 20—40 ccm 1 v oder auch 1 m).

Eine von Benthin in der Med. Klin. 1938 eingeleitete Aussprache über das Prontosil zur Bekämpfung septischer Zustände in der Gynäkologie hatte keine endgültige Klärung über den Wert der Prontosiltherapie ergeben. Eine klare Stellungnahme ist auch nur möglich bei einem großen, sorgfältig unterteilten Material, welches die Art der Infektionserreger ebenso berücksichtigt wie die Beurteilung des Allgemeinzustandes, den Blutbefund, das Fortgeschrittensein der Infektion und weiterhin genaue Dosierung und Zeitpunkt des Einsetzens der Prontosiltherapie berücksichtigt. In Deutschland gibt es leider derartige umfassende Statistiken noch nicht.

Aus England sowie aus Paris liegen solche schon vor Colebrook berichtete 1938 nach 3jähriger Erfahrung, mit Prontosil, daß die Mortalität bei der Puerperalsepsis von 20% auf 4,6% zurückging, nach Kenny betrug die Jahresmortalität 1931—36 22,8% nach Einführung des Prontosil 1936—38 nur 5,7%.

Baird, Mitchie und MacDonald kommen neuerdings auf Grund ihrer Erfahrungen über Verhütung und Behandlung der Puerperalsepsis in Aberdeen zu dem Ergebnis, daß in einer gut geleiteten Frauenklinik das Auftreten von Streptokokkensepsis auf ein sehr geringes Maß reduziert werden könne. Die meisten Todesfälle von puerperaler Sepsis seien bedingt durch hämolytische Streptokokken der Gruppe A, die erst sekundär in den Genitaltraktus während der Entbindung gelangen, was verhindert werden kann durch Asepsis, Antiseptik, Gebrauch von Vakzin und Ausschluß aller Streptokokken-träger vom Kreißsaal. Die Sterblichkeit am Puerperalsepsis in der Entbindungsanstalt zu Aberdeen fiel im ganzen nach Einführung der S.A. Therapie von 19,9 auf 9% ab, darunter für Sepsisfälle durch hämolytische Streptokokken in derselben Zeit von 19,2 auf 8,5%. Bei leichter Entbindung betrug die Sterblichkeit 12,7%, bei schwerer Entbindung 28,9% vor Einführung der S.A. Behandlung, nachher 4,1% bei leichter und 12,8% bei schwerer Entbindung. Die Prognose der puerperalen Infektion mit hämolytischen Streptokokken ist also trotz S.A. bei schwerem Geburtstrauma noch wie vor schlecht.

L. Lorier (Paris) hatte 1935—36 bei 3690 Geburten ohne S.A. Behandlung 12 Todesfälle = 3,2‰, darunter 3 Sepsisfälle = 0,81‰, dagegen 1937—38 bei 3390 Geburten mit S.A. Behandlung (bei Beginn der Wehen 2 Tabletten S.A. alle 3 Stunden 5 Tage lang) 5 Todesfälle = 1,4‰, darunter 1 Sepsisfall, der bereits vor der Entbindung bestand. Auffallend war auch der Unterschied in den Komplikationen nach der Entbindung: Brustlymphangitis trat 61mal ohne — 96mal mit S.A. Behandlung auf, Nierenbeckenentzündung 72 bzw. 18mal, Otitis 12 bzw. 1mal.

Es dürfte sich also die prophylaktische Anwendung von Prontosil oder dessen Derivaten bei allen irgendwie schweren Entbindungen oder bei der Notwendigkeit geburtshilflicher Eingriffe oder bei erhöhter Infektionsgefahr empfehlen.

Neumann (Wien) empfiehlt vor kurzem zur Behandlung des Puerperalfiebers richtiger wohl des Fiebers im Puerperium eine Kombination von Prontosil (einige Tage lang 2mal täglich 5—10 cm i. m.) mit Detoxin (1mal 10—20 cm i. v.). Nach Zufuhr des letzteren Mittels erfolgte fast stets prompte Entfieberung, mit Prontosil sollen die Streptokokken geschädigt mit Detoxin erledigt werden. Von 26 Kranken wurden 24 geheilt. Es handelte sich meist um fieberhafte

Fehlgeburten, die einzige Kranke mit wirklichem Puerperalsepsis starb, sie war allerdings hoffnungslos eingeliefert worden

Leisner (Bregenz) hatte bei 11 Fällen von Puerperalsepsis Erfolg mit gleichzeitiger Injektion von täglich 2mal 10 ccm Prontosil und 2mal 5 ccm Solvochin Kalzium 3 Tage lang durchgeführt

Günstige Erfahrungen mit Tibatin berichtet Palmreich (Salzburg) bei 5 schweren Fällen von Wochenbettfieber im Zuge einer Endemie (14 Wöchnerinnen, wovon 5 unter Erscheinungen einer foudroyanten Streptokokkensepsis starben. Bei den Obduktionen wurden hämolytische Streptokokken nachgewiesen) Blutkulturen *intra vitam* wurden anscheinend nicht gemacht. Die verabreichten Tibatindosen (2—4 g täglich i v) waren verhältnismäßig klein

In der Frauenklinik Wels sah Aigner günstige Erfolge durch Tibatin (täglich 1—2mal 3—4 g i v) bei 12 fieberhaften Aborten 2 schweren Wochenbettfebern 3 septischen Mastitiden und anderen fieberhaften Erkrankungen nach Abort oder Wochenbett. Ob es sich allerdings in allen diesen Fällen um eine wirkliche „Sepsis“ gehandelt hat ist nicht sicher erwiesen

Nach Ostendorf (Essen) erwies sich Tibatin als zuverlässiges Mittel im Kampf gegen die schwerste Puerperalsepsis. Er beobachtete keine Vergiftungserscheinungen keine Thrombosierung der Venen und weist darauf hin daß das Mittel notfalls auch i m oder i c gegeben werden kann. Es schädigt den Saugling nicht

Nach einem kriminellen Abort mit dreifacher Uterusperforation und Streptokokkenperitonitis die erst 4 Tage nach dem Eingriff zur Behandlung kam, erzielte Geissler durch Uterusexstirpation, Verabreichung von 40 ccm Peritonitisserum und Tibatin (5 ccm intraperitoneal später noch 6mal je 3 ccm i v) Heilung

Hernuss (Klagenfurt) sah bei 75 infektionsgefährdeten geburtshilflichen Fällen, die prophylaktisch S A erhalten hatten, nur 5mal febrilen Verlauf, während 1938 von 71 ähnlichen Fällen ohne S A Prophylaxe 19 febril und einer septisch verliefen

Bei 16 Fällen puerperaler Infektion welche teils i v teils peroral Eubasinum erhielten hatte Hold (Rendsburg) keinen Todesfall. Er empfiehlt bei schweren Infektionen, besonders bei ausgeprägter Anämie, eine Mischspritze von Eubasinum mit Ce Ferro in 10% Traubenzucker i v

In einer neuen Arbeit weist Klaffenegger darauf hin daß er in den Jahren 1940 und 1941 unter Tibatintherapie keinen Exitus letalis zu verzeichnen hatte, während in den Jahren 1930 bis 1939 durchschnittlich 8 Todesfälle an Puerperalsepsis jährlich vorkamen. Er empfiehlt die hochdosierte Stoßtherapie während der ersten 3 Tage morgens 4, mittags 3 und abends 3 Tibatin

Klaffenegger (Linz), der Tibatin bei insgesamt 76 Fällen schwerer mit dauernder Bakterienstreuung in die Blutbahn einher

gehender Sepsis mit bestem Erfolg anwandte empfiehlt als geeignete Dosis zur Behandlung puerperaler Infekte von Tibatin morgens 3, mittags 2 und abends 2 g zu verabreichen. Die Dosis kann aber auch auf 4 g morgens und je 3 g mittags und abends erhöht werden. Eine hoch dosierte 3tägige Stoßtherapie ist gefolgt von einer reduzierten Dosis bis zur endgültigen Entfieberung. Bemerkenswert ist, daß Klaffenegger unter der Tibatineinwirkung eine beträchtliche Steigerung der lokalen Abwehr im Sepsisherd nachweisen konnte, die bis zum Erlöschen des lokalen Entzündungsherdes ständig an Intensität zunahm. Ein Effekt der unter Pronto-Einwirkung nicht feststellbar war.

H. Winzeler, der im Kantonsspital Winterthur gut 200 geburts-hilfliche und gynäkologische Fälle mit STh behandelte, weist auf die Schwierigkeiten hin, gerade bei gynäkologischen Fällen den Erfolg einer Behandlungsmethode objektiv zu beurteilen. Fälle von wirklicher Puerperalsepsis sind außerordentlich selten, nach Cordua etwa 15% so daß sie für statistische Beurteilung nicht in Frage kommen. Bei unberührten Geburten hält er eine Chemoprophylaxe für nicht nötig, um so mehr aber bei irgendwie infektionsgefährdeten. Bei letzteren wurden Gesamtdosen bis zu 60 g Cibazol ohne ernsthafte Nebenwirkungen verabreicht. Gute Verträglichkeit, keine Schädigung der Nieren, des Blutbildes oder des ungeborenen Kindes. Auch war niemals eine Schädigung des Neugeborenen durch den Cibazolgehalt der Muttermilch (elten mehr als wenige Milligramm) zu beobachten. Der Eindruck der Cibazolprophylaxe war so günstig, daß Winzeler dieselbe so früh wie möglich bei allen infektionsgefährdeten Geburten dringend rät.

Die lokale Anwendung der Sulfonamide entsprechend ihrer Anwendung bei der Wundbehandlung (siehe Kapitel IV) hat Nölle auch bei septischen Aborten empfohlen. Nach Ausräumung der Fehlgeburt hat er 5–6 g Marfanil-Prontalbin in den Uterus eingeführt. Aber auch schon vorher bewahrte sich die Einlage bei Verhaltung von infizierten Abortresten. Der Muttermund soll genügend erweitert sein, um ein schonendes Einführen zu gewährleisten. Neben der lokalen Anwendung wurden in solchen Fällen auch noch MP-Tabletten oral verabreicht. Es bedeutet keine Komplizierung des operativen Eingriffs, wenn nach intrauterinen Maßnahmen (manuelle Placentallösung, Curettage, Austastung usw.) eine Einlage von MP-Puder vorgenommen wird. Kieß und Nölle konnten feststellen, daß sich die lokale Anwendung von Sulfonamiden bei Scheiden-Dämmrisen gut bewährte.

Philipp (Kiel) hebt den Wert der SA-Therapie in Geburtshilfe und Gynäkologie neuerdings wieder eindringlich hervor, wobei er insbesondere auf die frühzeitige Behandlung der Gonorrhoe und damit

die Vermeidung der Adnexitis hinweist. In allen Fällen, bei welchen eine Infektion zu befürchten ist, also fieberhaftem Abort, Fieber bei vorzeitigem Blasensprung = a, sollte SA prophylaktisch verabreicht werden. Eine allgemeine Prophylaxe bei allen Geburten hält Philipp für überflüssig.

Auf der Wiener Gynäkologentagung 1941 legte Reichert die eindrucksvollen Zahlen des Deutschen Reichsgesundheitsamtes vor, aus welchen eine bedeutende Verminderung der Todesfälle nach Abort und Entbindung hervorgeht. 1932 waren es noch 1200 Todesfälle im Jahr auf 1 Million Schwangerschaften, 1938 nur noch 400. Den großartigen Erfolg einer Verminderung der Aborttodesfälle um 1000, d. h. weit mehr als die Hälfte, führt Reichert besonders in den letzten Jahren auf die Fortschritte der modernen Chemotherapie zurück.

Der Rückgang der Todesfälle an Puerperalsepsis seit 1937 muß nach Heynemann auch bei größter Sepsis mit der Verabfolgung von SA in ursächlichen Zusammenhang gebracht werden. Er fordert daher die Anwendung der SA bei fieberhaften Geburten, Wochenbetten und Fehlgeburten, prophylaktisch bei allen operativen und lang dauernden Entbindungen und allen Ausraumungen von Fehlgeburten.

Nicht unerwähnt sei, daß Kauffler den Heilwert des SA bei der fieberhaften Puerperalinfektion überhaupt leugnet. Er glaubt, aus seinem großen Beobachtungsgut (44312 Geburten und Fehlgeburten, darunter 8393 von Puerperalinfektion) nachweisen zu können, daß spontane kritische Fieberanfälle mit anschließender Heilung sehr häufig sind, so daß die nach Prontosilverabreichung beobachteten nur als Scheinerfolg zu werten seien. Diese Ansicht ist jedoch durch die sorgfältigen Reichs- und Länderstatistiken von F. Reichert sowie von S. Koller widerlegt worden.

Bei Masern und Keuchhusten sind SA prophylaktisch empfohlen von Thompson und Greenfield, besonders gegen Bronchopneumonie, sie gaben Kindern bis zu einem Jahr täglich 0,5 g, von 1—3 Jahren 0,75 g, von 3—5 Jahren 1,0 g, von 5—10 Jahren 1,5 g und von 10—15 Jahren 2,0 g — meist solange die Kinder im Hospital blieben. Long und Bliss sahen günstige Wirkung prophylaktischer SA-Verabreichung beim Ausbruch einer Milchepidemie von Streptokokkenangina, ebenso gaben sie allen Kranken mit rheumatischen Herzkrankheiten vor Zahnbehandlung oder Tonsillektomie SA, um von vornherein die Möglichkeit der Entwicklung von subakuter bakterieller Endokarditis abzuschneiden.

Diese prophylaktische Verabreichung von Prontosil bei der Sanierung von Herdinfekten hat Slauck besonders warm empfohlen. Seit

mehr als einem Jahr verabreichen auch wir allen unseren Kranken bei welchen eine Mandeloperation oder Zahnbehandlung zwecks Ausschaltung eines Fokus vorgenommen werden soll, einige Tage vorher 3mal täglich 1—2 Tabletten Prontosil, eventuell kombiniert mit je 0,1—0,25 g Pyramidon. Es gelingt zweifellos auf diese Weise Keime oder deren Toxine oder Allergene von vornherein abzufangen.

Auch in der zahnärztlichen Praxis empfiehlt sich bei jeder Behandlung lokaler Infektionen bei Wurzelbehandlung, Wurzelspitzenresektion und Extraktion schon einige Tage zuvor Prontosil zu verabreichen, um möglichst eine Streuung seitens des Primärherdes zu vermeiden. Nach der Operation soll Prontosil noch etwa 8 Tage weiter genommen werden. R. Müller (Münster) hat mit dieser Behandlung beste Ergebnisse erzielt.

Stöger verwendete Pyrimal und Globucid zur Allgemeinbehandlung bei Unterkieferfrakturen bei akuten Periodontitiden bei Mundbodenphlegmonen, ferner prophylaktisch bei Wurzelspitzenresektionen, Gebissrimerungen, Extraktion von Weisheitszähnen usw. Hess empfahl die Sulfonamide zur konservativen Behandlung der Wurzelkrankungen.

Ob es gelingt auf den Gelenkrheumatismus durch frühzeitige Prontosilverabreichung günstig einzuwirken, läßt sich zur Zeit noch nicht sicher überblicken. Thomas, France und Reichsmann (Baltimore) verabreichten im Verlauf von zwei Wintern 55 Personen, die nach ihrer Vorgeschichte zu Gelenkrheumatismus neigten, dauernd P.A. und zwar über 7 Monate hin täglich etwa 1 g. Schädigungen traten nicht ein, keiner der Patienten hatte eine stärkere Attacke von akutem Gelenkrheumatismus oder von Streptokokkeninfektion, so lange er das Mittel nahm. Dagegen erkrankten von 67 Kontrollpatienten 10% darunter 4 mit stärkeren Anfällen von Gelenkrheumatismus, einer mußte wegen Streptokokkeninfektion ins Krankenhaus verbracht werden, 3 weitere zeigten akute Krankheitserscheinungen, die vielleicht rheumatischen Charakter hatten. 4 Patienten dieser Gruppe starben, 1 an akutem rheumatischem Fieber, 3 an subakuter bakterieller Endokarditis. Natürlich ist die Zahl der Fälle zu gering, um sicher beweisend zu sein. Immerhin ermutigt das Ergebnis zu weiteren Versuchen in dieser Richtung durch Kupierung der Tonsillitis, die, rheumatische Infektion zu verhüten.

Coburn und Moore empfahlen ebenfalls zur Prophylaxe des rheumatischen Fiebers kleine Dosen 1—2 g P.A. täglich über längere Zeiträume.

Der Gelenkrheumatismus selbst, das rheumatische Fieber, wird nach Long und Bliss durch S.A. weder günstig beeinflusst noch bei prophylaktischer Verabreichung sicher verhütet.

So sah ich vor kurzem bei einem 15jährigen Jungen welcher wegen Angina follicularis am 5 Krankheitstag aufgenommen und mit 6mal 0,5 g Prontosil 3 Tage lang behandelt wurde, am 14 Krankheitstag einen mittelschweren Gelenkrheumatismus mit Endokarditis auftreten. Heilung nach Tonsillektomie. Die Prontosiltherapie hat in diesem Fall wohl zu spät eingesetzt.

H. Gram (Kopenhagen) gab bei Febris rheumatica 5 Tage lang taglich 4mal 1 g Na Salicylat + 1 g Uliron. Durchweg wurden die Kranken nach 5 Tagen fieberfrei. 65% der so behandelten Kranken waren auch innerhalb 1 Woche schmerzfrei. Wurde nur Na Salicylat (4 oder 6 g taglich) gegeben waren die Patienten auch nach 14 Tagen noch subfebril.

Fenz hat zur Prophylaxe des Rheumatismus Prontosil empfohlen.

Bei chronischen Infektarthritiden sollte ein Versuch mit Proptosil, per os oder intramuskular, nicht versäumt werden. In manchen Fällen, die jeder anderen Behandlung trotzten, konnte noch Heilung oder wenigstens Besserung erzielt werden.

Gantenberg und Thimme fanden im Prontosil ein wertvolles Mittel zur Behandlung der chronischen und akuten Infektarthritis. 81 alle wurden wesentlich gebessert, zum Teil sogar auffallend schnell geheilt. Bei einem Kranken mit akutem rückfalligem Gelenkrheumatismus der großen Gelenke waren nach 5tägiger Prontosilzufuhr intravenös und peroral alle Beschwerden verschwunden. Ähnlich günstig reagierte ein akuter Anfall von rückfalligem Gelenkrheumatismus mit Erythema nodosum.

Dagegen blieb ein echter akuter Gelenkrheumatismus bei einem zuvor völlig gesunden Soldaten auf Prontosilbehandlung völlig unbeeinflusst (4 Tage lang je 20 ccm Prontosil intravenös und Tabletten per os). Pyramidonbehandlung führte innerhalb weniger Tage zur Heilung. Es konnte dies dafür sprechen, daß der echte akute Gelenkrheumatismus nicht durch gewöhnliche Streptokokken verursacht also auch durch Prontosil nicht beeinflusst wird.

Auch v. Domarus empfiehlt das Prontosil bei chronischen Infektarthritiden.

Frimberger hat 1940 über provokatorische Wirkung des Prontosil bei Gelenkrheumatismus berichtet. Es erfolgt oft sehr bald nach Prontosilverabreichung ein Rückschlag, häufig mit heftigen Schmerzen und Fieber, oft gefolgt von wesentlicher Besserung. Solche Prontosilstöße seien zu vergleichen mit einer Malaria oder Pyrisferkur bei anderen Krankheiten.

Um die Prontosilwirkung möglichst zu sichern empfiehlt Frimberger höchstmögliche Dosen, etwa bis zu 12 Tabletten Prontosil bzw. entsprechende Mengen von Prontosil solubile, jeweils 3—4 Tage 4 mal täglich wiederholt, daneben stets Pyramidon (2—3 g) oder Natr salicyl (6—10 g) zur Dämpfung der durch Prontosil eventuell ausgelösten Provokationserscheinungen.

Bei akuter hamorrhagischer Glomerulonephritis verabreichten Williams Longcope und Janeway S.A. mit dem Erfolg, daß in der Behandlungsgruppe Ödeme und erhöhter Blutdruck schneller zurückgingen und mehr Heilungen zu verzeichnen waren als in einer nicht mit S.A. behandelten Kontrollgruppe. Der Antistreptokokkenlysititer verhielt sich in beiden Gruppen etwa gleich. Es waren unter S.A. Behandlung keine Anzeichen dafür vorhanden, daß diese Behandlung irgendwelche schädlichen Nebenwirkungen gehabt hätte.

Literatur

- Alger Wien med Wschr 1947 6
 Anderson J amer med Assoc 108 1591 (1937) Lancet 1939 II 207
 Andrews, C T Brit. med. J 1940 Nr 4192 5
 Appelbaum The Laryngo cope 48 482 (1938)
 Baird, Mitchie und Macdonald Lancet 1939 II 148
 Barnett, Hartmann, Perley, Ruhoff J amer med Assoc 112 518
 Barth M W 1943 I 92 (1939)
 Becker Kinderärztl Praxis 1941 26
 Benthin Med Klin 1938 1347 u. 146 Münch med Wschr 1941 165
 Bickel Schweiz med. Wschr 1943 580
 Bickel und Mozer Rev méd Suisse rom. 61 474 (1941)
 Bierman und Baehr J amer med. Assoc 116, 29^{ab} (1941)
 Bingold K. Med Klin 1941 II 81b
 Boatman Lancet 1941 I 78
 Bowers J amer med Assoc 115 178 (1940)
 Brandenburg K. Med Klin 1941 513
 Bresgen Klin Wschr 1940 118^a
 Brown Brit. med J 1937 1157
 Capps Ann int. Med 13 280 (1939)
 Christie A. J amer med Assoc 115 1357 (1940)
 Clark Lancet 1937 Nr 5947 135 J amer med. Assoc 112 719 (1939)
 Colebrook Purdie Lancet 1937 Nr 5961 1937 Lancet 1937 Nr 5962 1991
 Coburn und Moore zit. bei Long und Bliss The clinical use of Sulfonamide New York, Macmillan Comp 1939
 Colebrook Lancet 1938 II, 1905
 Colebrook, Kenny und Mitarbeiter Lancet 1936, 1219 1938 199
 Debré und J Marie Schweiz med Wschr 1938 II 134^a
 Doane J O Ref Zbl inn. Med. 107 406
 v Domarus Dtsch med Wschr 1940 197
 van Dongen Vlaamsch Tijdschr Vondheek. 1942 Nr 2 109
 Ellis Lancet 1938 II 1571
 Emmrich Münch med. Wschr 1942 II 1096
 Engelmann und Schuler Zbl Gynäk 1938 III 2558
 Fenz Med. Klinik 1941 701 Wien klin Wschr 1941 648 Kinderärztl Praxis 1947 138
 Frimberger Med. Welt 1940 319 Z Rheumaforsch 1940 36^a
 Fulghum U S Naval Med Bull Bd 36 58 (1938)
 Gantenberg und Thimme Med. Welt 1935 1009
 Garkisch Münch med Wschr 1940 II 748
 Geissler Dtsch med. Wschr 1942 II 1009

- Gerlach Zschr f Hals Nasen Ohrenheilkunde 45 428 (1940)
 Gibberd Brit med J 1937 695
 Gram Tidsskr norske Lægeforening 1939 Nr 12
 Gray J amer med Assoc 105 92 (1935)
 Gsell Schweiz med Wschr 1943 623
 Haedicke Med Klin 1938 II 1333
 Haferland Arch klin Chir 202 580 (1941)
 Hageman und Blake Quart J Pharmac 11 329 (1938)
 Hanley und Golenternek Journ Surg Obst Gyn 47 137 (1939)
 Herrell und Brown J amer med. Assoc 116 179 (1941)
 Hernuss Münch med Wschr 1941 II, 1264
 Heyman, J J amer med Assoc 114 2373 (1940)
 Heynemann Zbl f Gyn 1943 641
 Hoare Lancet 1939 I 76
 Hoffmann Presse méd 1941 35
 Hold Med Welt 1943 277
 Horan und French Brit med J 1938 II 942
 Huber Münch med Wschr 1937 II 1207 Kinderärztl Praxis 1938 170
 Hussey, H H M Ann Distr of Columbia 6 275—276 (1937)
 Jauerneck und Gueffroy Klin Wschr 1937 II 1544
 Kammerer Münch med Wschr 1941 I 630
 Kauffler Zbl f Gyn 70 273 (1943)
 Kelson und White J amer med Assoc 113 1700 (1939)
 Kenny Brit med J 1939 297
 Kerschensteiner Diss Königsberg Zur Tibatinbehandlung der Sepsis lenta
 Kirchner Med Welt 1940 1221
 Kiss Zbl f Gynäkologie Bd 66 1031 (1942)
 Klaffenegger Zbl Gynäk 66 (1942)
 Klaffenegger Wien klin Wschr 1943 S 106 und 129
 Klahn Münch med Wschr 1938 I 834
 Klee und Romer Dtsch med Wschr 1935 I 235
 Koller Zbl f Gyn 1943 1052 und Schweiz med Wschr 1943 619
 Kolmer Brown Rule Journ Pharm exp Ther Bd 61 253 (1937)
 Journ Lab & Clin Med 1938 164
 Ladd Botsford und Curnen J amer med Assoc 113 1450 (1939)
 Leisner Z arztl Fortbild 1941 239
 Leitinger Schnetz Umrath Med Klin 1941 647
 Loeschke E Med Klinik 1942 13
 Le Lorier Liège méd 1939 414
 Lian und Frumusan Bull Soc méd Hop Paris III 56 47—53 (1940)
 Lichtman und Bierman J amer med Assoc 116 286 (1941)
 Major R H und L H Leger J amer med Assoc 111 1919—1920 (1938)
 J Kansas med Soc 40 324—325 (1939)
 Major R H. Amer J med Sci 199 759 (1940)
 Manson Bahr Philip und F G Wood Practitioner 141 221—226 (1938)
 de Meuron Helv med Acta 9 793 (1942)
 Meyer W Münch med Wschr 1941 II 758
 Mitchell und Mitarbeiter Amer J med Sci 200 75 (1940)
 Muller E W Med. Klin 1939 I 604
 Muller, H D Dtsch med Wschr 1936 972
 Müller R Dtsch zahnärztl Wschr 1938 Nr 46 1065
 Neal J amer med Assoc 111 1453 (1938)
 Neumann Wien klin Wschr 1941 269

- Nölle Zbl. f. Gyn 67 290 (1943)
 Ostendorf Münch. med. Wschr 1942 II 472
 Palmrich Wien klin. Wschr 1941 691
 Pfaffenbichler Wien klin. Wschr 1938, 1193
 Pfandl M.v. Münch. med. Wschr 1937 I 30
 Philipp Dtsch. med. Wschr 1941 974
 Pohl Med. Klin 1939 346
 Ravina, André Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 55 40—41 (1939)
 Reichert Gynäk. Tag. Wien 1941
 Reichert Die Gesundheitsführung März 1942
 Reid und Lipscomb Brit. med. J 1940 802
 Rivett Lancet 1937 447
 Runge Hals, Nasen, Ohrenarzt 32 II 9/3 (1941)
 Saecker Klin. Wschr 1939 Nr. 34/35
 Sako und Mitarbeiter J. amer. med. Assoc 111 993 (1936)
 Schittenhelm Med. Klinik 1941 1094
 Schmidt W. Therapie der Gegenwart 1944
 Schneider Dtsch. med. Wschr 1941 II 773
 Schranz Münch. med. Wschr 1935 I 419
 Schultz Zbl. Gynäk. 1937 203 Münch. med. Wschr 1938 1537
 Schulz W. Dtsch. Militärarzt 1939 13
 Slauck Herderkrankungen und Zahnarzt 1940 Med. Welt 1941 1836
 Smith zit. bei Long und Bliss The clinical use of sulfonamide New York
 Macmillan Comp. 1939
 Soehring Zbl. Chir 1941 Nr. 10 434
 Solomon N.Y. State J. Med 41 45 (1941)
 Solway L.J. und H.G. Pritzker Canad. med. Assoc. J 40 543—546
 (1942)
 Spink W.W. und F.H. Crago Arch. int. Med 64 238—248 (1939)
 Stewart Bates Swain Lancet 1939 Nr. 6032 280 Brit. med. Journ 1940
 Nr. 4199 72
 Stöger Dtsch. Zahnärztl. Wschr 46 151 (1943)
 Ström Acta paediatr 22 333 (1939)
 Thomas France und Reichsmann J. amer. med. Assoc 116 551 (1941)
 Thompson Greenfield Lancet 1938 Nr. 6009 991
 Toennis Dtsch. med. Wschr 1940 57
 Unterberger Arch. Ohr, usw. Heilk 149 81 (1941) Wien klin. Wschr
 War Office Memorandum Lancet 1939 II 1033 1941 249
 Whitby Lancet 1938 Nr. 6011 1095 Brit. med. Journ 1941 731
 Welch F.E. und A.P. Southwood Med. J. Austral 1 392—394 (1939)
 White Parker Journ. East. Bd 38 549 (1939)
 Williams Longcope Janeway Amer. Journ. med. Sci 203 157 (1942)
 Winzeler H. Schweiz. med. Wschr 1941 217 (1942)

II Infektionen durch Staphylokokken

Unter den Staphylokokkeninfektionen besitzen die der äußeren Haut wegen ihrer besonderen Häufigkeit die größte Bedeutung. Einer Allgemeinbehandlung sind vordringlich jedoch nur diejenigen zuzuführen, von denen besondere Komplikationen drohen. Das sind vor allem die Lippen- und Nasenfurunkel, bei denen durch Ausbrei-

- Gerlach Zschr f Hals Nasen Ohrenheilkunde 45 428 (1940)
 Gibberd Brit med J 1937 693
 Gram Tidsskr norske Laegeforening 1939 Nr 12
 Gray J amer med Assoc 105 92 (1935)
 Gsell Schweiz med Wschr 1943 623
 Haedicke Med. Klin 1938 II 1333
 Haferland Arch klin Chir 202 580 (1941)
 Hageman und Blake Quart J Pharmac 11 329 (1938)
 Hanley und Golenternek Journ Surg Obst Gyn 47 187 (1939)
 Herrell und Brown J amer med Assoc 116 179 (1941)
 Hernuss Münch med Wschr 1941 II 1264
 Heyman J J amer med Assoc 114 2373 (1940)
 Heynemann Zbl f Gyn 1943 641
 Hoare Lancet 1939 I 76
 Hoffmann Presse méd 1941 33
 Hold Med Welt 1943 277
 Horan und French Brit med J 1938 II 942
 Huber Münch med Wschr 1937 II 1257 Kinderärztl Praxis 1938 170
 Hussey H H M Ann Distr of Columbia 6 275—276 (1937)
 Jauerneck und Gueffroy klin Wschr 1937 II 1544
 Kämmerer Münch med Wschr 1941 I 630
 Käuffler Zbl f Gyn 70 273 (1943)
 Kelson und White J amer med Assoc 113 1700 (1939)
 Kenny Brit med J 1939 297
 Kerschensteiner Diss Königsberg Zur Tibatinbehandlung der Sepsis lenta
 Kirchner Med Welt 1940 1221
 Kiss Zbl f Gynäkologie Bd 66 1031 (1940)
 Klastenegger Zbl Gynäk 66 (1942)
 Klastenegger Wien klin Wschr 1943 S 106 und 129
 Klahn Münch med Wschr 1938 I 834
 Klee und Römer Dtsch med Wschr 1935 I 235
 Koller Zbl f Gyn 1943 1052 und Schweiz med Wschr 1943 619
 Kolmer Brown Rule Journ Pharm exp Ther Bd 61 253 (1937)
 Journ Lab a Clin Med 1939 164
 Ladd Botsford und Curnen J amer med Assoc 113 1455 (1939)
 Leisner Z ärztl Fortbild 1941 239
 Leitinger Schnetz Umrath Med Klin 1941 647
 Loeschke E Med Klinik 1942 13
 Le Lorier Liège méd 1939 414
 Lian und Frumusan Bull Soc méd Hôp Paris III 56 47—53 (1940)
 Lichtman und Bierman J amer med Assoc 116 286 (1941)
 Major R H und L H Leger J amer med Assoc 111 1919—1920 (1938)
 J Kansas med Soc 40 324—325 (1939)
 Major, R H Amer J med Sci 199 759 (1940)
 Manson Bahr Philip und F G Wood Practitioner 141 221—226 (1938)
 de Meuron Helv med Acta 9 793 (1942)
 Meyer W Münch med Wschr 1941 II 758
 Mitchell und Mitarbeiter Amer J med Sci 200 75 (1940)
 Müller E W Med Klin 1939 I 604
 Müller H D Dtsch med Wschr 1936 972
 Müller R Dtsch zahnärztl Wschr 1938 Nr 46 1085
 Neal J amer med Assoc 111 1353 (1938)
 Neumann Wien klin Wschr 1941 269

Erfolge bei Osteomyelitis durch Anwendung von Neo Ulron ganz wesentlich verbessern

Erfolge bei der akuten Osteomyelitis mit Ulron beschrieben Mitchell $\equiv \equiv$ Eine geradezu wunderbare Heilung bei einem Fall von chronischer Osteomyelitis beschrieben Pusch und Sandmayr (Bad Rappenau)

Der 40jährige Kranke war wegen linksseitiger Coxitis mit Fistelbildung über ein dutzendmal operiert worden und bot das Bild unrettbaren Siechtums die Eiterabsonderung war so stark und stinkend daß $\equiv \equiv$ niemand in seinem Zimmer zu hielt Körpergewicht 39 kg Blutsenkung stark erhöht auf 80 bzw 106 mm Temperatur 38° Als letztes verzweifelltes Mittel wurde durch 3 Tage 10 Tabletten Eubalanum späterhin durch 9 Tage 3mal 2 Tabletten Cibazol verabreicht. Schon nach einer Woche Rückgang der Schmerzen und der Fistelsekretion die schließlich völlig aufhörte Nach $\frac{21}{2}$ Monaten wurde der Kranke in ausgezeichnetem Allgemeinbefinden entlassen Körpergewicht 49 kg Blutsenkung 4 mm, normale Temperatur Fistelabstrich hatte Staphylokokken ergeben

Lenormant hat 19 Fälle von chronischer Osteomyelitis meist nach Kriegsverletzungen, neben der chirurgischen Behandlung mit Sulfonamiden behandelt und war mit dem Erfolg sehr zufrieden Prontalbin (1162 F¹) wurde nach der Sequestrotomie sowie bei jedem Verbandwechsel als Pulver in die Wunde gestreut und nur dann oral gegeben wenn die Wunde primär zugenäht wurde Dies geschah in 3 Fällen die per primam heilten

Stotz prüfte den Wert der lokalen Sulfonamidtherapie bei Muskelplastiken wegen Osteomyelitis und zwar aus dem Grund weil der Krankheitsverlauf sich nach solchen plastischen Operationen als sehr gleichartig herausgestellt hatte und somit eine gute Beurteilungsmöglichkeit für den Wert einer neuen Therapie ergab Stotz konnte durch die örtliche Sulfonamidbehandlung mit Marfanil Prontalbin Puder eine sehr eindrucksvolle Verbesserung des Heilungsverlaufes erzielen Seitdem bei solchen Muskelplastiken das ganze Operationsgebiet mit M P Puder beschickt wurde war der postoperative Verlauf ein ganz anderer Bei gleicher operativer Technik wurde das Pulver sowohl in die osteomyelitische Knochenhöhle vor Einlegen des Muskels als auch in die ganze Gewebsschichten vor der Hautnaht dick eingestreut Bei diesem Vorgehen trat keine nennenswerte Temperatursteigerung auf die Operationswunden blieben gewöhnlich völlig reizlos und sahen oft wie eine aseptische primär heilende Wunde aus Die Mehrzahl der Operationswunden kam so wesentlich rascher zur völligen Ausheilung als früher Nachdem sich die örtliche SA Behandlung bei der operativen Therapie der Osteomyelitis so bewährt hatte wurden auch zahlreiche andere infizierte und infektionsverdächtige Wunden in gleicher Weise behandelt z B Handverletzungen mit Freilegung fast aller Beugesehnen bei denen man es früher ohne

tung, der Entzündung und Übergreifen auf die Vena angularis und Vena ophthalmica und Fortleitung auf den Sinus cavernosus besondere Gefahren drohen und bei denen man ja längst von einem grundsätzlichen aktiven chirurgischen Eingreifen abgekommen ist. Bei diesen soll stets ein energischer S A Stoß erfolgen. Hutteroth gibt an, daß er bei dieser prognostisch stets vorsichtig zu beurteilenden Erkrankung seit Durchführung dieser Therapie bisher niemals mehr eine Kavernosusthrombose gesehen hat, außer in den Fällen, die bereits mit septischen Erscheinungen und den Zeichen der Thrombose in die Klinik eingeleitet wurden. Unkomplizierte Naseneingangs- und Lippenfurunkel werden außer der allgemeinen Sulfonamidbehandlung — 3—4 mal täglich 2 Tabletten S Th, Marfanil, Prontalbin, Globucid, Debenal oder Pyrimal — auch noch lokal mit einer 5% Eleudron resp. Cibazolsalbe behandelt. Bei bereits komplizierten Fällen dürfte es nach Hutteroth unter Heranziehung der S A Therapie heute nicht mehr fast aussichtslos erscheinen, die Radikaloperation einer Kavernosusthrombose nach dem Vorgehen von Claus vorzunehmen, ohne Zweifel werden hier die in den Sulfonamiden liegenden Möglichkeiten bestimmend dazu beitragen, eine früher fast aussichtslos ansehene Situation in Zukunft nicht mehr als operativ unangreifbar anzusehen.

Budde berichtet über Heilung eines Lippenfurunkels mit multiplen metastatischen Abszessen und bronchopneumonischen, offenbar auch metastatischen Herden mit Pyrimal. Auch bei der metastatischen prognostisch stets ernst zu nehmenden Parotitis sah Budde Gutes von der S A Therapie.

Bei der durch Staphylokokken verursachten akuten Osteomyelitis ist von verschiedener Seite ein guter Erfolg berichtet worden. Schranz und Angelberger hatten deutliche Besserung nach Verabreichung von Prontosiltabletten, während Junnik von der Wirksamkeit des Prontosil bei Staphylokokkeninfektionen, insbesondere bei Osteomyelitis weniger überzeugt ist. Maria Weidekamp behandelte insgesamt 64 Jugendliche, von denen 38 an einer mischinfizierten Knochentuberkulose und 26 an chronischer Osteomyelitis litten, mit täglich 3—6 mal 0,3 g Prontalbin. Auffällig war die schon in den ersten Tagen der Behandlung einsetzende Temperatursenkung, die allerdings nach einiger Zeit wieder einer subfebrilen Temperatur Platz machte. In 26 Fällen war der Erfolg deutlich sichtbar, darunter bei 4 Fällen erstaunlich gut. In 23 Fällen wurde ein genügender, in 7 Fällen kein Erfolg erzielt. Bei einer Osteomyelitis, deren pathologisch anatomische Regeneration beginnt, scheint nach Weidekamp Prontosil die klinische Heilung zu fördern, während frischere Osteomyelitiden weniger gut beeinflusst werden. Sehr wahrscheinlich lassen sich die

lang Staphylokokkenbakteriämie bestand ohne anderen Herd als möglicherweise eine Endokarditis. In einem Fall blieben die Staphylokokken 17 Monate im Blut und trotzdem erholte sich der Kranke. In beiden Fällen hatte es sich um einen zu Gruppe C gehörenden Staphylokokkus gehandelt.

Auch Leitinger und seine Mitarbeiter sahen bei einem Fall von Staphylokokkensepsis (positive Blutkultur), nachdem mehrfache Protosil und Trypaflavinstöße versagten auf Ciba-olstoß kritische Entfieberung und Heilung. Ich selbst sah einen schweren Fall von Staphylokokkensepsis durch Eubasinum nicht beeinflusst.

Der 50jährige Mann hatte vor 3 Wochen an Stacheldraht das linke Knie und den Unterschenkel verletzt, kleine Rißwunde. Am 5. XI. 1939 Fieber, Erbrechen, Schüttelfrost, Reißen im linken Bein, Bruststiche links. Am 7. XI. traten rote schmerzhaft Flecke auf. Am 15. XI. etwa 9. Krankheitstag Aufnahme ins Krankenhaus, schwerkrank. Bild der Sepsis. Fieber nicht sehr hoch, Leukozyten 8'000 mit 60% Segmentkernigen und 16% Stabkernigen. Blutkultur Staphylococcus aureus. Erhielt ab 16. XI. bis 19. XI. insgesamt 18 g Eubasinum. Trotzdem zunehmender Verfall und Tod am 20. XI. etwa 14. Krankheitstag. Probepunktion aus einer Hautmetastase ergab dicken Eiter mit Staphylococcus aureus. Keine Sektion.

Sicher war in diesem Falle die verabreichte Menge von S.P. zu gering gewesen!

Eine Staphylokokkensepsis mit Endokarditis (Blutkultur positiv) sah ich dagegen vor kurzem bei einem 26jährigen Mann unter großen Dosen von S.A. Derivaten völlig ausheilen. Patient erhielt — ohne jede Nebenwirkung! — innerhalb von 2 Monaten (per os) insgesamt 110 g S.P. und 59 g S.Th. Auch Löffler und Maier sahen eine kryptogenetische Staphylokokkensepsis nach 60 g S.P. in sich bessern. Zur Behandlung der Staphylokokkensepsis sind immer sehr große Dosen erforderlich, Collins und Hardy erzielten in 2 Fällen Heilung mit 282 resp. 160 g S.Th.

Bei einer otogenen Staphylokokkenmeningitis konnte Saeker mit Eubasinum allein den letalen Ausgang am 16. Krankheitstag nicht verhindern. Der 27jährige Kranke zeigte 14 Tage nach rechtsseitiger Radikaloperation das ausgesprochene Bild einer Meningitis. Er erhielt in 11 Tagen neben großen Entlastungspunktionen insgesamt 25 g Eubasinum. Trotz guter Liquorkonzentration an Eubasinum wurde der Prozeß nicht beeinflusst. Kultur blieb stets positiv, die Zellzahl des Liquors schwankte zwischen 2000 und 10000.

H. Gross hat in Gundels Ansteckenden Krankheiten das S.Th. und das Sulfamethylthiazol experimentell und klinisch als besonders wirksam empfohlen. Er verweist auf eine Arbeit von Beling und Abbott, welche 130 Patienten mit Staphylokokkenkrankungen teils mit S.Th. teils mit Sulfamethylthiazol behandelt haben. Das letztere war weniger gut verträglich (Nervenschädigungen, Anämie

MP Puder nicht gewagt hatte, die stark zerfetzte und verschmutzte Wunde noch primär zu verschließen. Im Verein mit einer sorgfältigen Wundexcision konnte nunmehr durch zusätzliche MP Puderbehandlung glatte Abheilung bei völlig erhaltener Sehnenfunktion erzielt werden.

Inwieweit eine Allgemeininfektion durch Staphylokokken mit den modernen chemotherapeutischen Mitteln zu beeinflussen ist, läßt sich zur Zeit noch nicht endgültig entscheiden. Hierüber liegen nur vereinzelte Erfahrungen vor. Fenton und Hodgkiss berichten über Heilung einer Staphylokokkensepsis mit Sulfapyridin, bei dem 20jährigen Kranken wurde eine von einem Abszeß ausgehende Sepsis auf fallend günstig beeinflusst und zur Ausheilung gebracht. Wade teilt einen Heilerfolg bei Staphylokokkensepsis mit. Der Fall hatte zuvor auf Ultron nicht angesprochen, O'Brien und McCarty sahen bei ihrem Fall einen geradezu dramatischen Krankheitsumschwung nach Sulfapyridin (zitiert nach Wurm).

Aus der Literatur hat Mendell 279 Fälle von Staphylokokken septikämie und 35 eigene zusammengestellt. Es ergab sich für diese 314 Fälle eine Letalität von 77%. Die bisherigen Versuche, mit Staphylokokkenantitoxin, bakteriophagen und verschiedenen chemischen Mitteln die Erkrankung zu beeinflussen, hatten wenig Erfolg. Von den Sulfonamiden erwies sich S P dem Sulfanilamid überlegen, sowohl im Mausexperiment als auch in der Klinik. Spink und Mitarbeiter haben unter insgesamt 100 Kranken, von welchen in 50 Fällen Staphylokokken aus dem Blutstrom gezüchtet wurden, 10 Kranke mit Staphylokokkenbakteriämie mit S P behandelt, 6 Kranke genesen. — Neuerdings wird *Sulfathiazol* als besonders wirksam gegen die Staphylokokkeninfektion der Maus bezeichnet. Stirling hatte damit Erfolg, auch Long rühmte es. 15 Kranke wurden von Spink und Hansen mit S Th behandelt, bei allen wurde das Blut steril, nur 1 Kranker starb hinterher an myeloischer Leukämie, später wurden nochmals 4 Kinder behandelt, von welchen 1 starb. Sie bezeichnen S Th als das zur Zeit beste Mittel gegen Staphylokokkeninfektion, dem S P deutlich überlegen. Auch experimentell fanden Barlow und Homburger (zit. nach Kolmer) das S Th und Sulfamethylthiazol wirksamer als S P und empfehlen die klinische Anwendung dieser Mittel in denselben Dosen wie S P.

Hamburger und Rueggesser (Cincinnati) beobachteten im dortigen General Hospital 1933—39 27 Fälle von Staphylokokkenseptikämie mit nur 4 Genesungen. Dagegen heilten von 12 aufeinanderfolgenden mit *Thiazolderivaten* oder Sulfanilamiden (P A) behandelten Fällen nicht weniger als 8. Die 4 gestorbenen hatten sämtlich eine Endokarditis. Southworth (New York) berichtete kürzlich über günstige Wirkung von Sulfanilamid u S Th in 2 Fällen wo über 5 Monate

der Hande, die schon so weit fortgeschritten war, daß bereits eine chirurgische Amputation der Hände in Aussicht genommen war!

Die 5%ige Ulironsalbe (Stada) habe ich oft mit bestem Erfolg angewandt. Bei eitrigen Hauterkrankungen verwandte Hrad (Graz) eine 7—10%ige Albucid Eucerinsalbe zum Teil mit ständigen Stößen von 3mal 3 Tabletten Albucid peroral kombiniert. Im allgemeinen reicht die lokale Salbenbehandlung aus. In einer weiteren Arbeit hat Hrad sich ausführlicher über seine Erfahrungen bei 86 Krankheitsfällen von Pyodermie verschiedener Art geäußert. Er konnte in einem erheblichen Hundertsatz eine besonders rasche Heilung schwerer eitriger entzündlicher Veränderungen feststellen.

Literatur

- Angelberger Wien med. Wschr 1936 I 50f
 Barlow und Homburger Proc. Soc. exper. Biol. u. Med. 42 79. (1939)
 Beling und Abbott Amer. Journ. Surg. N. Ser. 53 19 (1941)
 Bloch und Pacella J. amer. med. Assoc. 110 508 (1938)
 Budde Med. Welt 1943 38
 Collins und Hardy Lancet 247 440 (1942)
 Dietel und Kaiser J. amer. med. Assoc. 115 601 (1941)
 Domagk Z. klin. Med. 136, 167 (1939)
 MacDonald J. amer. med. Assoc. 115 811 (1941) — Lancet 1940 I 1157
 Fenton und Hodgkiss Lancet 1938 II 667
 Fitch T. S. P. Arch. Pediat. 57 119 (1940)
 Frankl Klin. Wschr. 1938 II 77.
 Goldberg S. L. und A. Sachs J. amer. med. Assoc. 113 1039 (1939)
 Grasreiner Med. Welt 1938 1941
 Gross Gündel Die ansteckenden Krankheiten 9. Auflage 1942 S. 75
 Hamburger M. und J. M. Rueggesser Ann. int. Med. 14 1197 (1941)
 Hrad Dermat. Wschr. 1941 Nr. 10
 Hütteroth Sulfonamide in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
 Verlag J. A. Barth Leipzig 1943
 Jäger Dtsch. med. Wschr. 1936 II 1831
 Junck Dtsch. med. Wschr. 1936 714
 Leisinger Schnetz Umrath Med. Klin. 1941 637
 Lenormant Presse méd. 1942 Nr. 32 429
 Löffler und Maier Schweiz. med. Wschr. 1939 1268
 Long P. H. J. amer. med. Assoc. 114 870 (1940)
 Manson Bahr ref. Lancet 1939 I 1441
 Mendell Arch. int. Med. 63 1068 (1939)
 Mitchell Brit. med. Journ. 1938 13f
 O'Brien und McCarty Lancet 1938 II 113
 Pusch und Sandmayer Münch. med. Wschr. 1942 II 687
 Sadusk und Nielsen J. amer. med. Assoc. 116 998 (1941)
 Saeker Klin. Wschr. 1939 Nr. 34 u. 35
 Schirp Landarzt 1939 S. 5
 Schranz und Angelberger Wien med. Wschr. 1938 S. 844
 Seiler Schweiz. med. Wschr. 1939 I 387
 Southworth H. Ann. int. Med. 14 1180 (1941)
 Spiller Z. ärztl. Fortbild. 1936 III 490

Cyanose) Die Letalität der Staphylokokkenseptikämie betrug 27%.

Über Genesung von Staphylokokkenmeningitis ist bisher kaum ein dutzendmal berichtet worden. Bloch und Picelli erzielten durch SA Therapie Genesung. Vor kurzem teilten Dietel und Kaiser Heilung eines Kindes mit Staphylokokkenmeningitis nach STh Behandlung mit. Auch sie schreiben dem letzteren eine besondere Wirkung auf die Staphylokokkeninfektion zu. Ein von Sadusk und Nielsen soeben publizierter geheilter Fall (10-jähriger Italiener, Staphylokokkenmeningitis nach Hirnoperation) beweist, daß das STh auch in den eitrigen Liquor nicht sehr prompt übergeht, es mußte deshalb gleichzeitig i.v. und intralumbal (30—40 ccm einer 0.1—0.5%igen Lösung 2mal täglich) zugeführt werden.

Eine Reihe von Autoren berichten günstige Einwirkung auf eine der häufigsten Staphylokokkeninfektionen der Haut, nämlich die Furunkulose. Seiler hatte bei 5 Furunkulosen davon 4 Lippenfurunkeln, eklatanten Erfolg, Frankl behandelte 16 Furunkel und sah im Anfangsstadium auffallend gute Wirkung, besonders bei Furunkeln der Oberlippe. Rascher Rückgang von Rötung und Ödem, Abfall des Fiebers. Auch bei 10 Fällen von Karbunkel beschleunigte Prontosil (3mal täglich 1 Tablette) die Heilung. Rascheres Verschwinden der Infiltrationen, schnellere Abgrenzung, lebhaftere Einschmelzung und Abstoßung der nekrotischen Teile. Schranz sah einen Oberlippenfurunkel ebenfalls unter Prontosil abheilen, der gleichen einen Furunkel der inneren Nase (Streptokokken). Die Nase war dick geschwollen, ebenso beide Augen, Temperatur 40,2°, drei Schüttelfröste. Heilung nach intravenöser Injektion von insgesamt 220 ccm Prontosil.

Hier wie bei anderen von außen zugänglichen Infektionen durch Staphylokokken bei Panaritien, Schweißdrüsenabszessen, Pyodermien kommt neben der oralen Verabreichung vor allem auch die *äußere Anwendung* zu. Bei einer 5—20%igen Prontosilsalbe oder einer 2%igen Prontosillösung in Alkohol-Azeton in Frage (Prontosil 20, 90%iger Alkohol 60,0, Azeton 37,0, Glycerin 1,0). Die Prontosilsalbe gestattet eine schmerzlose Behandlung, während die Anwendung der Prontosil-Alkohol-Azeton-Lösung bei offenen Wunden oft schmerzhaft ist. Zur Behandlung von Wundflächen wird auch eine Milchzuckerverreibung mit 20% Prontosil als völlig reizlos und gut verträglich empfohlen. Schirp hat auf Grund seiner praktischen Erfahrungen die äußerliche Anwendung des Prontosil in der allgemeinen Praxis warm empfohlen. Bei Abszessen Tamponade mit Prontosil-Wollstreifen, bei Ohr- und Nasenfurunkeln sah er raschen Rückgang durch 5%ige Prontosilsalbe, ebenso bei hartnäckigen Nackenkarbunkeln. Manson Bahr berichtete von einer durch Ultron geheilten Staphylokokkenulzeration.

toil in 32 Fällen mit guter Wirkung auf das Allgemeinbefinden wie für den lokalen Befund verwendet. Die Entzündungsherde klangen rascher ab, es kam nur bei einer kleineren Anzahl der Fälle zu eitriger Einschmelzung, in einigen Fällen führte Prontosil rubrum rasch zur Heilung, die auf Prontosil album oder solubile nicht reagierten. Bei Streptokokkeninfektionen war die Wirkung wesentlich besser als bei Staphylokokkeninfekten. Nach Frankl steigert das Prontosil die Abwehrkraft des Organismus und unterstützt in jedem Fall die seröse Entzündung, die Bakterien selbst werden wohl nicht direkt abgetötet. Drüsenerkrankungen Mastitis, Pleuriempyeme, subphrenischer Abszeß können aber chemotherapeutisch so gut beeinflußt werden, daß oft ein chirurgischer Eingriff sich erübrigt oder mindestens erleichtert wird.

Paul Bosse und Günther Bosse (Wittenberg) haben neuerdings wieder die schon 1938 von ihnen vorgeschlagene örtliche Sulfonamidtherapie in der Chirurgie als außerordentlich wirksam empfohlen. Trotz mancher Erfahrungen, die da und dort auf diesem Gebiet bereits gesammelt sind, stehen wir doch erst am Anfang dieser praktisch außerordentlich wichtigen Behandlungsform, die nun auf breiter Basis an möglichst vielen Stellen durchgeprüft werden muß. P. und G. Bosse haben ihre meisten Erfahrungen mit dem Prontosil Milchsüßholz gewonnen, den sie jetzt nach folgendem Rezept verwenden: Prontosil rubrum 20,0 Sacchar lact ad 100. Davon 5—10 g in die Wundhöhle. Neuerdings haben sie eine Prontosil Marfanil Milchsüßholz Verreibung folgender Zusammensetzung: Prontosil rubrum 20,0 Marfanil (Mesudin) 5,0 Sacchar lact ad 100,0 verwendet und hiermit überzeugende Erfolge gesehen. Wertvoll ist dabei die blutstillende Eigenschaft des Prontosils sowie die adstringierende, die eine ausgezeichnete kosmetische Narbe ergibt. Bei Brandwunden hat sich die Prontosil-Alkohol-Azeton-Lösung besonders bewährt. In die serösen Körperhöhlen Peritoneum und Pleura wird mit Vorteil Prontosil solubile-Lösung 5—20 ccm nach Operation septischer Prozesse eingebracht.

In einer Aussprache über operative Wundversorgung in der Medizin Welt 1941 berichteten Burckle de la Camp und Florcken, daß sie mit Prontosilbehandlung nichts Überzeugendes sahen, wegen von Haberer (Köln), Lehmann (Rostock) und Fischer (Kiel) bei äußerer Anwendung von S.A. wie bei innerer Verabreichung eine wesentliche Unterstützung der Abwehr des Körpers bei verschmutzten Wunden feststellen konnten.

In einzelnen Fällen ist sicher die örtliche Prontosilanwendung als Wundpulver (oder Einspritzung in die Pleurahöhle) erfolgreich. Karl Heinz Jaeger hat eine Reihe von günstigen Erfolgen damit berichtet, z. B. bei Verbrennungen, Schnitt- und Straßen-

Spink Hansen und Paine Arch int Med 67 2a (1941)

Spink und Hansen J amer med Assoc 115 840 (1940)

Stirling W C J amer med Assoc 115 118 (1940)

Stotz Med Klin 1943 490

Tager Yale J Biol a Med 13 237 (1940)

Wade Lancet 1939 I 756

Weidekamp Dtsch med Wschr 1938 834

IV Chemotherapie der Wundinfektionen einschließlich der Anaerobierinfektionen

Es lag nahe die im Tierversuch und bei mancherlei Infektionen so wirksamen Sulfonamidpräparate auch für die Bekämpfung von Wundinfektionen, sei es lokal, sei es parenteral oder beides zugleich zu verwenden. Die Ansichten über die Wirksamkeit einer chemotherapeutischen Wundversorgung sind auch heute noch durchaus nicht endgültig geklärt. Kirschner hat noch 1940 seinen außerordentlich skeptischen Standpunkt scharf hervorgehoben: „Der eindeutige Beweis der heilenden oder vorbeugenden Wirkung der Sulfonamide und ihrer Abkömmlinge in der Praxis der chirurgischen Infektionen ist bisher nicht erbracht. In derselben Nummer des „Chirurg“ legt Domagk die experimentellen Grundlagen dieser Therapie dar und weist auf die immerhin schon jetzt von vielen Seiten mitgeteilten Erfolge hin.“

Zenker und Kiffner haben aus der Kirschnerschen Klinik experimentelle Untersuchungen zur Chemotherapie der Wundinfektion veröffentlicht, wonach die neuen chemotherapeutischen Mittel Prontosil, Prontalbin, Marfanid, Tibatin wie auch Cibazol keinen erheblichen Wert bei der Bekämpfung der Wundinfektion des Menschen besitzen. Die von Schreus und Peltzer mitgeteilte günstige Statistik ihrer Tierversuche lehnen sie ab, da hierbei die später als 60 Stunden an Tetanus gestorbenen Tiere als Erfolge der Chemotherapie gebucht worden seien.

Zu diesen Versuchen hat Domagk in seinen Ausführungen in der D M W 1943 den Ergebnissen der Hygiene Bd 25 im Archiv für Klinische Chirurgie und der Dtsch Chirurgentagung in Dresden eingehend Stellung genommen.

Bosse, Bosse und Jäger nehmen in ihrer Monographie Die örtliche Sulfonamidtherapie ausführlich Stellung gegen die von Kirschner gegen die lokale Sulfonamidtherapie erhobenen Bedenken.

In der Chirurgie ist zur Bekämpfung wie zur Prophylaxe von Wundinfektionen verschiedenster Art, vor allem durch Streptokokken, aber auch durch Staphylokokken und andere Erreger das Prontosil und seine Derivate von vielen Seiten warm empfohlen worden. Über Verwendung bei Furunkeln und Karbunkeln ist bei den Staphylokokkenkrankungen berichtet. Bei Bindegewebsentzündungen, Phlegmonen wurde z. B. von Frankl (Budapest) das Pron

ration er schien die Kranke fast sterbend erholte sich dann aber langsam unter weiteren Gaben von M & B 693 und Antigasangrös serum

Bei jeder schweren zertrümmerten und verschmutzten Wunde sollte deshalb sofort zur Vorbeugung ein S A Präparat (Prontosil Sulfapyrimidin, Marfanil Eubasinum) gegeben werden

Wie oben von Domagk ausgeführt wurde empfiehlt sich bei der Behandlung von Wunden die auf Gasbrandinfektion verdächtig sind, die kombinierte Prophylaxe mit Gasödemserum und Marfanil Prontalbin tabletten peroral sowie Marfanil Prontalbingemisch (M P Puder) (1 g) lokal Nach W Brunner ergibt die lokale Anwendung eines 20%igen Streupulvers von Cibazol (S Th) erstaunliche Erfolge

Gulecke (Jena) und Schreus haben bereits früher eine Chemotherapie bzw Chemoprophylaxe der Gasbrandinfektion mit Marfanil empfohlen Über Ergebnisse mit dieser chemischen Prophylaxe bei gasbrandinfizierten Kriegswunden läßt sich bisher noch nichts Endgültiges sagen es wäre aber wie Schreus mit Recht hervorhebt die kaum wiederkehrende Gelegenheit des jetzigen Krieges auszunützen, um durch genaue Festlegung der Befunde, der Erfolge und Mißerfolge wie es Martini fordert und auch unter Feldverhältnissen durchführbar ist, ein Urteil über die praktische Verwendbarkeit der S A Verbindungen zur Verhütung und Behandlung des Gasbrandes zu erhalten

Schreus hat kürzlich seine Felderfahrungen über die Chemotherapie der Anaeroben Wundinfektion mit Globucid veröffentlicht Auch bei schweren Fällen von Fraenkel Gasödeminfektion die z T ohne ausreichenden operativen Eingriff behandelt werden mußten, hat die Globucidbehandlung günstige Resultate gezeigt Eine echte Chemoprophylaxe ist nur peroral sofort nach der Verwundung möglich muß also in die Hand des Verletzten selbst oder in die vorderen Sanitätseinrichtungen gelegt werden

Wielenga glaubt, daß bei einem 13jährigen Knaben mit Gas gangrän die glückliche Heilung neben der Verwendung von Gasödemserum wesentlich auf das gleichzeitig per os und intramuskulär verabreichte Prontosil zurückzuführen sei

Sharp hat angeblich 5 Kranke mit Tetanus durch S A geheilt Ich selbst sah bei schwerem puerperalem Tetanus von Eubasinum keine Wirkung während Majer von tetanusinfizierten Mäusen 80% durch S P am Leben halten konnte

Nachdem die Bedingungen für die optimale Behandlung der Wundinfektionen mit den Sulfonamiden von Domagk scharf herausgearbeitet worden sind und vor allem der Zeitfaktor als entscheidend erkannt worden ist und versucht wird die nach den Erfahrungen des Experiments von Domagk Rieder u a. geforderten Bedingungen auch in der Praxis mehr und mehr einzuhalten mehren sich die Be

wunden, fieberhaften Ekzemen, Panaritien Vor allem auch gibt die Verwendung in der Ohrenheilkunde bei Mittelohrentzündung und Mastoiditis, bei Jugularvenenthrombose sehr günstige Resultate, so daß vielfach eine Warzenfortsatzoperation sich erubrigt Falls Pneumokokken zugrunde liegen, insbesondere Typ III (Mukosus), ist Sulfa pyridin überlegen

Nach den vorzüglichen Erfolgen im Tierexperiment, über welche Domagk oben berichtete mußte auch bei Infektion des Menschen z B durch den Welch Fraenkelschen *Gasbazillus* eine günstige Wirkung erwartet werden Speziell vom Marfanil (Mesudin), kombiniert mit polyvalentem Gasodemserum verspricht sich Domagk eine gute Wirkung gegenüber dem Welch Fraenkel, dem Pirarauschbrand, dem Novy Bazillus sowie dem Histolytikus Bei der großen praktischen Bedeutung der Gasodeminfektion im Anschluß an Verkehrsunfälle und nach Verletzungen im Kriege muß dieser Frage größte Aufmerksamkeit geschenkt werden Die bisherigen Erfolge mit der prophylaktischen Verabreichung von polyvalentem Gasodemserum sind gewiß sehr erfreulich lassen sich aber vielleicht durch prophylaktische Verabreichung von Marfanil oder SP 8Th Sulfa pyrimidin (Debenal Pyrimil) Globucid u a noch wesentlich verbessern und konnten zu einer Ersparnis an Serum durch das Chemotherapeutikum führen

Praktische Erfahrungen liegen hierüber meines Wissens bisher noch wenig vor Aus der amerikanischen Literatur berichteten Long und Bliss über gute Erfolge die sie selbst in einigen Fällen hatten so daß sich manchmal die Amputation eines Gliedes vermeiden ließ Auch bei einem Fall von Puerperalsepsis nach Spontanabort durch Fraenkel Bazillus (in Blut Urin und Uterus) sahen sie prompte Heilung nach Anwendung von Sulfonamid die ihrer Arbeit beigegebene Kurve illustriert sehr anschaulich den erstaunlichen Erfolg Auch Bohlmann sah bei 3 Kranken bei welchen sich nach QueiSchwunden trotz prophylaktischen Gebrauchs von kombiniertem Gasbazillenantitoxin Gasbrand einstellte innerhalb 24 Stunden nach Anwendung von SA ausgesprochene klinische Besserung, Kennedy bestätigte diese Beobachtung

John Baker hat über einen schweren Fall von Sepsis und Peritonitis im Puerperium durch Bazillus Welch Fraenkel berichtet

Die 24jährige Frau wurde im Queen Charlotte Hospital in der 30 Schwangerschaftswoche nach erfolgter Frühgeburt mit Schüttelfrost aufgenommen aus Blut wurde Bac Welch Fraenkel gezüchtet Es entwickelte sich eine allgemeine Peritonitis Patientin erhielt 20000 Einheiten konzentriertes Antigasgranulanserum intravenös und 7g M & B 693 (= SP) Bei Eröffnung der Bauchhöhle entwich explosionsartig Gas im Douglas tiefer Eiter welcher neben Gasbazillen anaerobe Streptokokken enthielt Unmittelbar nach der Ope-

können. Sollte infolge der Art der Verletzung, z. B. kleiner Einschuß, große Trümmerhöhle in der Tiefe eine lokale Sulfonamidbehandlung vor der operativen Wundversorgung nicht möglich sein und diese innerhalb von 3 oder wenigstens bis zu 8 Stunden nach der Verletzung nicht in Frage kommen, so gibt man Sulfonamide zweckmäßig sofort nach der Verletzung per os (Anfangsdosis 2 g und alle 4—6 Stunden 1 g einige Tage lang). Bei der Empfindung streut man Puder papierdünn bis messerrückendick auf die Wunde, je nach Größe der Wunde beim Menschen nach den bisherigen Erfahrungen 5—25 g, in der Bauchhöhle geht man zweckmäßig über Dosen von 5—10 g nicht hinaus.

- 9) Durch die lokale und allgemeine Sulfonamidtherapie sollen als notwendig oder zweckmäßig erkannte chirurgische Maßnahmen nie verhindert oder ersetzt werden. Nur im Notfall wenn keine frühzeitige chirurgische Hilfe möglich ist, sollen die Sulfonamide auch allein dazu dienen, die Wundinfektionen zu verhüten und zu bekämpfen und es dem Chirurgen ermöglichen, auch noch zu einem späteren Zeitpunkt notwendige Operationen in einem keimfreien resp. keimarmen Stille in einem bereits mit Keimen überschwemmten Wundgebiet durchzuführen.

Rieder gab auf der Chirurgentagung 1943 einen zusammenfassenden Bericht über die Auswirkungen der zusätzlichen Sulfonamidtherapie in der Friedenschirurgie auf Grund der Erfahrungen seiner eigenen Klinik. Durch zusätzliche S.A. Anwendung bei gleichzeitiger chirurgischer Versorgung erzielte er bei Phlegmonen eine Senkung der Mortalität von 20,3 auf 10,1% bei gesonderter Betrachtung derjenigen der Kopf- und Halsphlegmonen von 25,3 auf 13,7% der Arm- und Subpectoralphlegmonen von 16,7 auf 11,8% (72 Fälle) und der Beinphlegmonen von 19,5 auf 8,1%. Bei komplizierten Frakturen betrug die Mortalität an schweren Eiterungen vor der Sulfonamidaera 24,1% 0% bei Anwendung der Sulfonamide. Die Herabsetzung der Mortalität auf 0% glaubt Rieder hierbei jedoch nicht allein auf die S.A. Wirkung sondern im wesentlichen auf die veränderte chirurgische Behandlung in Sonderheit auf die offene Frakturenbehandlung, beziehen zu können. Bei der akuten hämorrhagischen Osteomyelitis betrug die Mortalität ohne S.A. Anwendung 22,5% gegenüber 13,3% bei S.A. Anwendung. In einigen Fällen trat unter der S.A. Anwendung eine frühe Entfieberung auf, nach Absetzen des Präparates erfolgte wieder Temperaturanstieg, um nach einem neuen Sulfonamidstoß prompt wieder abzufallen. Die Frage, ob die Sulfonamide bei akuter Peritonitis namentlich in Form der lokalen Anwendung einen wesentlichen Fortschritt bedeuten wie vor allem amerikanische und englische Autoren (Müller u. Thompson,

richte über eindeutig günstige Erfolge Domagk faßte seine experimentellen Erkenntnisse und Forderungen für die Praxis auf der deutschen Chirurgentagung 1943 in Dresden wie folgt zusammen

- 1 Bei jeder erdverschmutzten Muskelwunde ist mit einer Gasödem-Infektion zu rechnen — und zwar nicht nur bei Vorliegen schwerer Trummerwunden. Bei infektionstüchtigen Erden kommt die tödliche Infektion auch von glatten Schnittwunden usw. aus zustande.
- 2 Die meisten Infektionen, die von natürlichen Erden ausgehen, sind Mehrfachinfektionen. Selbst von dem wirksamsten nur gegen einen Erreger gerichteten Serum konnte man also keinen durchschlagenden Erfolg erwarten.
- 3 Nach Erdinfektionen von Muskelwunden sieht man oft schon 6 Stunden nach der Verletzung ein so starkes Vordringen der Keime in der Muskulatur, daß eine erfolgreiche Wundausschneidung gar nicht mehr vorstellbar ist und im Experiment auch zu keinem Erfolg mehr führt.
- 4 Makroskopisch läßt sich nicht erkennen, wie weit die Keime vorgedrungen sind. Das Ödem, die Nekrosen und die Auflösung der Muskulatur sind die Folgen der Toxinwirkung. Schwere Muskelschädigungen sind also nicht notwendige Voraussetzung für die Entwicklung von Gasödem, sondern oft erst die Folge.
- 5 Die lokale Sulfonamidbehandlung erwies sich im Experiment dem Versuch mit dem Messer die Keime zu entfernen oder die Gasödeminfektion durch Serum zu bekämpfen, überlegen.
- 6 Gasödemserum, und zwar polyvalentes, namentlich zusätzlich gegeben, erwies sich jedoch in der Regel von großem Nutzen.
- 7 Das gegen Gasödemerreger wirksamste Sulfonamid, das wir bis heute kennen, ist das Marfanil. Das leichtlösliche HCl-Salz zeigt gute Tiefenwirkung, wirkt auch bei oraler Verabreichung. Schwerlösliche Sulfonamide wie das Marfanil B zeichnen sich bei lokaler Anwendung durch eine Dauerwirkung aus. Sehr zweckmäßig erwiesen sich Mischungen von schwer und leichtlöslichen Komponenten.
- 8 Um überzeugende Erfolge zu haben — auch bei Infektionen mit stark infektiösen Erden — darf die Sulfonamidanwendung nicht später als 3 Stunden nach der Infektion erfolgen, am besten im Anschluß an die operative Wundversorgung. Ist diese aber innerhalb von 3 Stunden nicht wahrscheinlich, sollte die lokale Sulfonamidbehandlung möglichst sofort nach der Verletzung durchgeführt werden und erneut bei der sachgemäßen operativen Wundversorgung. Bei Anlehnung an die Erfahrungen des Experiments wird man wahrscheinlich die gleich guten Erfolge erwarten.

verschmierten und zerklüfteten Amputationsstümpfen und besonders auch Gasbrand Amputationsstümpfen Vorzugliches Bei frischen Wunden war die Wirkung naturgemäß immer am sichersten aber selbst toxisch schon stark geschädigte Patienten lebten zuweilen nach der M P Behandlung erstaunlich auf

Durch eine kombinierte Behandlung des Gasbrands mit Gasödem serum und S A erzielte MacLennan gute Resultate Auch bei Strep tokockeninfektionen des Muskels die bisweilen mit Gasbildung ein hergingen und zunächst das Bild eines Gasödems vortauschten, sah er gute Erfolge durch Behandlung mit großen lokalen und oralen Do en von Sulfonamiden

Bei den Kriegsverletzungen des Schädels spielt die posttraumati sche eitrige Meningitis begreiflicherweise eine wichtige Rolle Sie wurde bald nach Entdeckung der Sulfonamide mit gutem Erfolg mit Prontoil behandelt (Davel Cawthorne, James, Bucy u a) Auch in der Behandlung der Hirnabszesse sah man vereinzelt Erfolge (Rowe Mark u a) Mark konnte von 4 Fällen posttraumatischer Eiterung an den Hirnhäuten 3 durch intralumbale Albucidinjektion heilen Auch ein Gehirnbrabszeß nach Schädeltrauma ließ sich durch Albucidspülungen günstig beeinflussen Mark rät al Methode der Wahl zu einer frühzeitigen Albucidverordnung prophylaktisch bei schweren Schädeltraumen mit der Gefahr einer eitrigen Meningitis Wildegans behandelte von 86 Fällen traumatischer Meningitis nach Schädelchuß 49 mit S.A (S P S Th Globucid) und zwar möglichst peroral, nicht intralumbal 5 der Kranken kamen erst einen Tag vor dem Tod in Behandlung so daß für die Beurteilung 44 posttrau matische Meningitiden bleiben 25 derselben wurden durch chirurgi sche Behandlung und S.A Therapie am Leben erhalten Dieser Reihenerfolg spricht für einen hervorragend unterstützenden Heil effekt der angewandten S.A bei posttraumatischer Meningitis

Von 31 Schädelhirnverletzungen mit diffuser Lepto Meningitis ohne S A Behandlung blieb keiner am Leben

Auch eine durch Staphylokokkus aureus nach Granatverletzung entstandene Meningitis konnte Nouail mit großen Dosen S A heilen Die aus dem Liquor gezuchteten Staphylokokken waren für Kaninchen hochvirulent

Für alle Formen der akuten eitrigen Meningitis empfiehlt Bickel (Genf) das S Th als Mittel der Wahl in der Hauptsache per os bei benommenen Kranken i m oder i v wenigstens in den ersten Tagen Stets muß die Chemotherapie ergänzt werden durch das Suchen nach einem Infektionsherd (Warzenfortsatz Mittelohr Sinus)

Trotz der truben Erfahrungen mit endolumbaler Zufuhr von S P

Gardiner, Hudson u Smith, Tanner u a) sowie in Deutschland Reinhardt, Sturm u a berichteten, konnte Rieder noch nicht entscheiden. Vor allem betont er mit Recht, daß eine konservative Behandlung der Appendicitis mit Sulfonamiden allein scharfstenfalls abzulehnen ist.

Husfeld und Gilg behandelten ihre Patienten mit akuter Appendicitis in einer Gruppe I ohne Serum, in einer Gruppe II zusätzlich mit Serum (Coliserum und Anaerobenserum) und in einer Gruppe III mit Serum und Sulfonamiden. Die Todesfälle betrugen in der

Gruppe I 8,1% (151 Fälle)

Gruppe II 5,3% (247 Fälle)

Gruppe III 3,1% (221 Fälle)

Über die erfolgreiche Anwendung von Marfanil Prontalbin in der Unfallchirurgie haben von Haberer, Möhlenbruch sowie Wüllrich hingewiesen.

Über die zweckmäßige Anwendung der Sulfonamide in der Kriegschirurgie berichtete Killian auf der deutschen Chirurtagatur 1948.

Rostock empfiehlt bei frischen und infizierten Wunden Sulfonamide als Marfanil Puder in die Wunde oder 2 g oral am Tage der Verletzung, 6 g am 2. Tag, 5 g am 3. Tag und je 4 g am 4.—6. Tag, zur oralen Behandlung werden Marfanil Prontalbin oder Sulfathiazol (Eleudron, Cibazol) verwendet. Welches Heer von Arzneimitteln zur Wundbehandlung versucht worden ist und noch angewendet wird, zeigen die kurzlichen Ausführungen von Herrmann. In bezug auf die wichtigen Funktionen der Wundinfektionsverhütung durften diese Mittel heute alle von den Sulfonamiden weit überholt sein. Über die lokale und allgemeine Anwendung der Sulfonamide in der Behandlung von Kriegswunden haben Bartholomé, Krueger u a überzeugende Resultate berichtet. Nach Bartholomé wurden durch die zusätzliche Sulfonamidtherapie viele Verwundete gerettet, die sonst sicher verloren gewesen wären. Bartholomé verwendete Marfanil Prontalbin, Major sowie Schulze Jergius gaben mit Erfolg Sulfathiazol (Eleudron, Cibazol) und betonen, daß frühzeitig genügend große Dosen verabreicht werden müssen. Zur Infektionsbekämpfung nach Erfrierungen verwendeten Goecke, Moser, Wojta u a MP Puder mit gutem Erfolg. Mutzel, Sufortan Streupuder bestehend aus SP, Harnstoff und Formaldehydharzstoff.

Franke kommt auf Grund seiner Erfahrungen mit einer konsequenten Anwendung der Sulfonamide zu dem Ergebnis, daß hier zum erstenmal Mittel vorliegen, die eine wirksame Bekämpfung der Wundinfektionen gewährleisten. Nach Purckhauer leistet Marfanil Prontalbin Puder bei der Behandlung großer Weichteilverletzungen

Bei schwereren Verbrennungen hat sich nach den bisherigen Mitteilungen folgendes Vorgehen am meisten bewährt: Einpudern der Wunde mit Sulfonamidpulvern, darüber ein Salbentüppchen, um das Ankleben der Verbandstoffe zu verhindern. Die Behandlung soll wesentlich wirkungsvoller sein als eine Behandlung mit Sulfonamidsalben. Bei Phosphorbrandwunden soll man zweckmäßig einen etwa aus gleichen Teilen Sulfonamidpuder und Wasser bestehenden Brei auftragen und mit dem Spatel wieder abstreichen, um noch vorhandene Phosphorreste zu entfernen und dann in der oben angegebenen Weise nach erneuter Einpudern mit einem Sulfonamidpuder weiter behandeln. Nach den Untersuchungen von Mathews zeigte sich in den Verbrennungswunden nach der Sulfonamidpuderbehandlung ein rasches Absinken der Keimzahlen. Für die akute Infektion verwendete er Sulfanilamide (= Prontalbin), besonders bei Streptokokkenbesiedlung der Wunde bei mehr chronischen und hauptsächlich durch Staphylokokken bedingten Infektionen Sulfathiazol oder auch Mischungen von beiden. Konjetzny Eunikowa verwendete mit gutem Erfolg die erwähnten Marfanil Prontalbinpulver. Daß die Wirkung bei dieser Behandlung ganz überwiegend eine lokale und keine allgemeine ist, zeigte sich bei Patienten mit doppelseitigen Verletzungen, bei denen das Absinken der Keimzahlen nur auf der mit Sulfonamiden behandelten Seite eintrat (vergl. auch Kap. XIV).

Da man auch nach Brandwunden nicht selten eine Tetanusinfektion zu sehen bekommt, sollte man auch aus diesem Grund ihre Lokalbehandlung mit Sulfonamiden und die Tetanusserumbehandlung nie versäumen. Wie in experimentellen Untersuchungen von Domagk überzeugend dargelegt worden ist, verhindert besonders das Marfanil II — lokal angewendet — eine Tetanusinfektion auch in solchen Fällen, in denen es bei den übrigen Tieren trotz Verabreichung von Tetanusserum noch zu einer tödlichen Tetanusinfektion kam. Dasselbe gilt für die Vermeidung der Tetanusinfektion nach Erfrierungen.

Schon 1939 hat das englische War Office die Verwendung von S A und S P versuchsweise empfohlen für Verletzungen, bei denen mit Kokkeninfektion oder Gasbrand zu rechnen ist. Das betreffende — provisorische — Memorandum empfiehlt die Prophylaxe und Therapie mit S A oder S P so früh und so intensiv wie möglich durchzuführen, dabei aber auf besondere individuelle Empfindlichkeit (z. B. bei Schock) zu achten.

Konjetzny verwandte seit 1937 bei der Behandlung frischer Wunden in etwa 50 Fällen eine 10%ige Ullrongaze. In letzter Zeit wandte er den M P Puder an, das ist eine Mischung von 9 Teilen Prontalbin und 1 Teil Marfanil (früher Mesudin genannt) zur Einstreuung

wird immer wieder bei der sekundären Meningitis die 1. Behandlung empfohlen, so von Kuhlendahl Prontosil als 1—2%ige, Tibatin als 4%ige und Albucid als 7—10%ige Lösung, wenn nötig mehrmals innerhalb 24 Stunden, meist 5—7 Tage lang

Tonniss versorgte Gehirnwunden mit Prontosil rubrum, Martel mit P A

Unter den von Krueger versorgten Verwundeten befanden sich 1168 Schädelschüsse, von denen 730 vorn auf dem Verbandplatz chirurgisch und chemotherapeutisch versorgt wurden. Es ergab sich eine Mortalität von 20,5%

Die Mortalität der Schädelschüsse im Weltkrieg betrug nach La derlen 44,6%

Von 1150 Brustverletzten konnten nach Krueger in einer Armee 1033 vorn versorgt werden. Von ihnen verstarben vorn rund 10% nach der Verlegung in rückwärtige Lazarette noch 2,6%, also zusammen 12,6%. Die im Weltkrieg von Franz errechnete Mortalität betrug etwa 47% — Von 968 Bauchverletzten konnten 711 vorn versorgt werden, es verstarben insgesamt 40,3%, nach der günstigsten Aufstellung aus dem Weltkrieg 67,8%. Von 192 Verwundeten mit Gasödem verlor Krueger bei frühzeitiger operativer Versorgung in Verbindung mit der gleichzeitigen zusätzlichen lokalen und allgemeinen Sulfonamidbehandlung nur 36, d. h. also 18,7% gegenüber rund 50% im Weltkrieg. Klages berichtet, daß er in den Monaten planmäßiger Sulfonamidprophylaxe mit MP Puder (Marfanil Prontosil) bei Zertrümmerungswunden, die neben sorgsamster chirurgischer Wundzurichtung und Serumgaben angewendet wurde, keinen Fall von Gasbrand gesehen hat. Brandt, der auf den vielfach verhängnisvollen Verlauf des Gasbrandes bei Gefäßsteckschüssen nach Splittergeschossen hinweist, empfiehlt

- 1 chirurgische Behandlung in jedem Fall, als ob bereits Gasbrand vorlage,
- 2 Gasödemserum,
- 3 Bepuderung der Wunde mit Sulfonamidpräparaten,
- 4 bei Blutverlust und schlechtem Allgemeinzustand Bluttransfusion und Dauertropfinfusion
- 5 mindestens täglich einmal Kontrolle der Wunde in den folgenden Tagen durchführen

Nach den Erfahrungen von Kromer ist es erstaunlich, wie unter der Anwendung von MP Puder breit offengelassene Wunden heilen

täglich 2 Mischtabletten von Marfanil Prontalbin oder 3—4 mal täglich je 1 Tablette Prontalbin und Marfanil so daß pro Tag als Gesamtdosis 3—4 g gegeben werden. Man kann aber in besonders bedrohlichen Fällen in den ersten Tagen über diese Dosierung hinausgehen soll allerdings im allgemeinen solche intensive Behandlung prausenlos nicht länger als über 8 Tage ausdehnen. Nach Verschwinden der lokalen Anzeichen von Infektion und nach Abfall des Fiebers werden die Dosen auf die Hälfte und weniger reduziert.

Aus USA liegen schon eine Reihe von günstigen Berichten über lokale Anwendung von Prontalbin (P.A.) vor. Stuck und Mitarbeiter erzielten in 22 Fällen von komplizierter Fraktur mit 15—20 g primäre Heilung. Auch Campbell und Smith sahen nur selten Infektionen wenn Prontalbin in die Wunden eingebracht wurde. Key und Lembeck gaben S.A. prophylaktisch in 100 Patienten mit Operationswunden und sahen keine postoperativen Infektionen. Das gleiche berichtet Casberg nach lokaler Anwendung des S.A. bei Hernienoperationen. Hodgerson und McKee gaben erfolgreich bei 6 komplizierten Frakturen nach Bombenverletzungen Prontalbin. Solmson und Davis wandten die lokale S.A. Therapie bei den verschiedensten Wundinfektionen mit Erfolg an. Dees gab S.A. 25 Patienten mit perforierter Appendizitis erfolgreich.

Jönsen und Mitarbeiter fanden im Tierversuch (komplizierte Rippenbrüche bei Meerschweinchen) S.A. lokal angewandt sehr wirksam. es gingen 20% der Infektionen an bei den Kontrollen 71%. Bei 89 komplizierten Brüchen beim Menschen erzielten sie mit S.A. und anschließender Naht in 100% primäre Wundheilung während 94 gleichzeitig behandelte komplizierte Frakturen ohne lokale Anwendung von S.A. in 27% zu mehr oder weniger ernsten Infektionen führten.

Neuere Untersuchungen von Mayo und Miller zeigten gute Wirkungen auf den Heilverlauf bei den großen Resektionen zur Behandlung des Rektumkarzinoms durch Berieselung der Wundgebiete mit heißesättigten S.A. Lösungen.

Tonnies empfiehlt die S.A. Präparate bei Hirnverletzungen.

Nach Vorschlägen des Pasteur Instituts wurde bei der französischen Armee die lokale Verwendung von P.A. ausgedehnt durchgeführt. Hierüber haben im November 1940 eine Reihe französischer Chirurgen günstige Erfahrungen berichtet. Es wurden zum Teil außer lokaler Applikation auch Tabletten verabreicht. Tréfouël verlangt möglichst hohe Konzentration des S.A. am Orte der Wirkung und hält kombinierte lokale und orale Anwendung für die geeignetste Form.

in die Wunde sowie eine mit je 2,5% Prontalbin und Marfanil imprägnierte Gaze an. Das Prontalbin soll vor allem gegen Strepto- und Staphylokokken, das Marfanil gegen die Anaerobier wirken. Bei sehr schwer Infektionsgefährdeten wird gleichzeitig peroral Marfanil Prontalbin verabreicht. „Die sachgemäße chirurgische Wundbehandlung in Verbindung mit dem Marfanil Prontalbin Puder und der Serumbehandlung scheint mir nach den bisherigen Erfahrungen zur Zeit das beste Verfahren zur Bekämpfung der Wundinfektionskrankheiten zu sein. Nicht bloß die üblichen Erreger von Wundinfektionen, wie Strepto- und Staphylokokken, sondern auch die Anaerobier werden dadurch günstig beeinflusst. Unter rund 100 von Haferland beobachteten Fällen der Klinik Konjetzny betrafen $\frac{1}{4}$ meist leichte bis mittelschwere Verletzungen durch Flaksplitter, 5% schwere und schwerste Bombenverletzungen, 7% komplizierte Frakturen, 3% Gasodermkrankungen, den Rest stellten die täglichen Schnitt-, Riß-, Quetsch-, Schuß-, Biß- und Abliederungsverletzungen dar. Er sah nur Heilungen per primam mit MP Puder örtlich, in schweren Fällen auch mit oraler Verabreichung von Marfanil Prontalbin per os neben Anaerobenserum.“

Die Chemotherapie infizierter und infektionsgefährdeter Wunden ist zur Zeit noch im Versuchsstadium. Sie wird sich aber ganz bestimmt rasch durchsetzen. Auch hier wird voraussichtlich der Krieg ein großer Lehrmeister sein. Aus Amerika wurde über eine Sitzung der Ärztlichen Gesellschaft in London berichtet, in welcher von Sachverständigen die Chemotherapie von Kriegswunden erörtert wurde. Die dabei mitgeteilten Erfahrungen scheinen im ganzen günstig zu lauten, allerdings waren Infektionen durch Streptokokken und anaerobe Keime, z. B. bei der Raumdung von Dunkirchen, seltener als während des Weltkriegs.

Domagk empfiehlt, vor allem auf Grund tierexperimenteller Erfahrungen, nach chirurgischer Versorgung der infektionsgefährdeten Wunde in letztere möglichst frühzeitig ein Gemisch von 1 Teil Marfanil und 9 Teilen Prontalbin einzustreuen und peroral einige Tage lang täglich etwa 3 g von Marfanil Prontalbin Tabletten zu verabreichen. Droht eine Gasodermieinfektion, so sollen in gesamt täglich 6—8 g Marfanil per os und so rasch wie möglich polyvalentes Gasodermserum i. v. zugeführt werden.

Von dem Marfanil Prontalbin Puder werden je nach Größe der Wunde 5—25 g in die letztere eingestreut, bei Verbandwechsel wird die Behandlung wiederholt. Tabletten von Marfanil und Prontalbin verabreicht man zusätzlich, wenn bereits eine Infektion vorliegt oder von vornherein eine Allgemeininfektion zu befürchten ist. 3—6 mal

Pfister (Krefeld) empfiehlt Sulfapyridin als stark anti-septisch und sekretionsbeschränkend zur Behandlung stark sezernierender und schlecht heilender eitriger Wunden und Geschwüre. Mit einer Pudergrundlage von 2 Teilen Bolus und 1 Teil Amylum Talkum gemischt wird eine 25%ige Zusammensetzung erreicht welche ausgesprochen wachstumshemmend auf die Bakterien und deren Giftbildung sowie schädigend auf die beim Stoffwechsel der Erreger beteiligten Enzyme wirkt. Mit keiner bisher üblichen Behandlungsmethode gelang es in so kurzer Zeit, eine so weitgehende und rasche Sekretionsminderung und Wundreinigung zu erzielen wie mit dieser lokalen Anwendung von Sulfapyridin. Auffällig war stets die fast schlagartige Verminderung der Eitersekretion. Von den rund 5 g SP konnte im Harn weder freies SP noch Azetyl SP nachgewiesen werden. Irgendwelche Schädigung der Harnorgane des Blutes Nervensystems oder der Leber wurde niemals beobachtet.

Crispolti behandelte italienische durch Granatsplitter Verwundete von der französisch-italienischen Grenze nach üblicher chirurgischer Versorgung gleichzeitig mit polyvalentem Impfstoff und Antitetanusserum sowie oral mit 2—5 g Sulfonamid, und zwar leichte Fälle 3, schwere Fälle 7 Tage lang. Die Erfolge bezeichnet er als äußerst zufriedenstellend.

A. Jentzer und R. Madjzoub (Genf) berichten ausgezeichnete Resultate bei der Behandlung frischer Wunden mit S A. Es wird dadurch bei ganz frischen Wunden das Auftreten und die Ausbreitung einer Infektion verhindert, bei älteren Wunden die Infektion erheblich eingeschränkt. Bei diesen und bei besonders schweren Fällen empfiehlt sich zusätzliche i v Injektion von S A. Diese Art der Verabreichung wird als der peroralen weit überlegen bezeichnet.

Mit einem 20% Cibazol (S Th) enthaltenden Wundpulver hatte W. Brunner in der chirurgischen Klinik Zürich bei 109 Quetschwunden und komplizierten Frakturen ausgezeichnete Heilerfolge. 106 der Kranken zeigten glatte Heilung. In den Wunden wurden am häufigsten hämolytische Staphylokokken, sodann Streptokokken und 15mal Fraenkel-Welchsche Gasbranderreger nachgewiesen. Dabei war absichtlich in allen Fällen die primäre Wundexzision nach Friedrich nicht ausgeführt worden. Offenbar ermöglicht die schlechte Löslichkeit des S Th eine besonders protrahierte irgendwie antiseptische Wirkung, wobei die normalen Abwehrmaßnahmen des Gewebes sich ungestört entfalten können.

Lokale Anwendung von S A Präparaten wird sich in Zukunft nicht bloß bei Wunden sondern auch bei zahlreichen Hauterkrankungen: Prodermie, Furunkeln, Impetigo, Trichophytie u. a. emp-

Soehring hat sich kurzlich über die Grundlagen und Möglichkeiten der S A Therapie in der Chirurgie und speziell in der Kriegschirurgie ausgesprochen

Schneider (Frankfurt a d Oder) sah bei 150 Kranken, die einer örtlichen Chemotherapie durch (Mesudin) Marfanil Prontalbin unterzog, „überraschende und überzeugend günstige Ergebnisse“ Sofort und bei jedem Verbandwechsel soll der Puder eingestreut werden, der auch intraperitoneal gut vertragen wird Gelenkempyeme werden punktiert und mit Puderlösung gefüllt An und für sich bedingt die örtliche Chemotherapie keinerlei Änderung des bisherigen chirurgischen Vorgehens Ihr Vorzug ist rasche Säuberung, geringe Eiterung, rasche Trocknung der nicht mehr riechenden Wunde, schneller Rückgang des Bakteriengehaltes mit teilweise abakterieller Heilung Eine Unterstützung der örtlichen Chemotherapie durch gleichzeitige orale und parenterale Chemotherapie hält Schneider „für durchaus überflüssig und wenn nicht für schädlich, so doch für nutzlos“

Ernst (München) räumt in der Behandlung des Erysipels und auch der septischen Allgemeininfektion dem S A heute die erste Stelle ein Mit M P Puder bei gleichzeitiger innerlicher Verabreichung von M P Tabletten sah er eine sehr günstige Beeinflussung des Wundverlaufs

Auch Eumke (Wuppertal Elberfeld) sah mit M P Puder ausgezeichnete Erfolge bei mehreren Tausenden von Gelegenheitswunden (Sehnenscheideneiterungen, ausgedehnten und kleinen Phlegmonen, Karbunkeln und Furunkeln) Besonders erstaunlich war immer wieder das rasche Trockenwerden stark absondernder Wunden und der schlagartige Rückgang der entzündlichen Erscheinungen

Bei 60 frischen Verletzungen erwies sich W Beyer (Hamm i W) Marfanil Prontalbin erfolgreich im Sinne einer Infektionsverhütung Vor allem können diejenigen Wunden, welche die 6 Stunden Grenze überschritten haben, unter Umständen bei M P Anwendung noch weitgehend durch Naht verschlossen werden Die Entscheidung hier für muß allerdings von Fall zu Fall erfolgen Bei 140 infektiösen Prozessen sah Beyer unter M P Anwendung gute Erfolge Bei Streptokokkeninfektionen wurde der Bakterienrasen durchschnittlich nach 4 Tagen beseitigt Staphylokokken und Koloninfektionen wurden nicht so nachhaltig beeinflußt Unerwünschte Nebenwirkungen oder Gewebsschädigungen kamen nicht zur Beobachtung, M P unterstützt die chirurgische Behandlung in sehr günstiger Weise und erfüllt die Forderung eines chemotherapeutischen Mittel in hohem Maße

nung gefühlt zu bekämpfen später Verbände mit Zinköl dem 2—5% MP Puder zugesetzt sind

Lokale Anwendung der S.A Therapie, speziell von STh in der *Gynäkologie* empfahlen Flagg und Koenig (Genf) Bei Zervix katarrh und Metritis bewährten sich 10% STh enthaltende Stäbchen die in den Zervixkanal eingeführt wurden 9 von 14 Kranken konnten so geheilt werden Auch bei Adnexerkrankungen war der Erfolg ein guter

Kuß und Nölle konnten feststellen daß sich die lokale Anwendung von Sulfonamiden bei Scheiden Dammrissen gut bewährte Auch die hohe Infektiosität von Carcinomkratern ließ sich wirksam durch MP Puder beeinflussen Durch Behandlung von Mamilenrhagaden mittels Aufstreuen von MP Puder nach jedem Stillen konnte Nölle die Entstehung einer Mastitis mit großer Sicherheit verhüten

Literatur

- Baker Lancet 1939 II 646
 Bartholomé Münch med Wschr 1942 901
 Beyer W Zbl Chr 1941 1730 — Münch med Wschr 1941 Nr 47
 Bickel Lausanne Payot 1940 Schweiz med Wschr 1940 453 Rev med Suisse rom 61 461 (1941) Schweiz med Wschr 1943 580
 Bohlmann J amer med Assoc 109 34 (1944)
 Bosse Paul und Günther Bosse Med Welt 1941 II 791 Die lokale Sulfonamidtherapie Wissenschaftl Verlagsges Stuttgart 1943
 Brandt D Dtsch Ml Arzt 1943 29
 Brunner W Zbl Chr 1941 487
 Brunner und Schläpfer Schweiz med Wschr 1941 213
 Bucy J amer med Assoc 111 16.9 (1938)
 Campbell und Smith J Bone a Joint Surg 27 959 (1940)
 Casberg J Miss med Assoc 37 473 (1940)
 Cawthorne Lancet 1938 304 L Europe Med 1939 9
 Chemotherapie von Kriegswunden Sitzg ärztl Ges Lond Ref J amer med Assoc 115 9194 (1940)
 Crispolti Policlinico sez prat 1941 V
 Domagk Chirurg 1941 433 Ergebn der Hyg 22 147 (1943) Arch f klin Chr 20. 190 (1943)
 Davel South Africa Med Journ 11 409 (1937)
 Ernst Münch med Wschr 1941 1147
 Funke Fortschr der Ther 18 11 (1942)
 Fischer Med. Welt 1941 383
 Flagg und Koenig Schweiz med Wschr 1941 70
 Franke Der deutsche Militärarzt 1944 S 45
 Frankl klin Wschr 1938 II 775
 Gardiner Lancet 242 195 (1942)
 Goecke Münch med Wschr 1942 51 und 1014
 Gulecke Dtsch med Wschr 1940 I 3.7 klin Wschr 1941 504 = II 70
 von Haberer Archiv f orthop Chr 42 80 (1942)
 Haferland Arch klin Chr 20 580 (1941)
 Hegler Jkur = ärztl Fortbildg 1941 (Oktober)

fehlen, sei es in Form eines Wundpulvers oder einer Salbe, z B der 5%igen Ulronsalbe „Stada“

An einem Krankengut von über 350 Fällen konnte Goecke (Nordhausen) weitere wertvolle Erfahrungen über die lokale Anwendung von SA in der Chirurgie sammeln. Die Domäne für Behandlung mit MP Puder sind zunächst alle größeren offenen Weichteilwunden, hauptsächlich durch Granat oder Bombensplitter, sodann Erfrierungen 2 und 3 Grades sowie Phlegmonen, Abszesse, Panaritien, Unterschenkelgeschwüre. Selbstverständlich muß eine genaueste chirurgische Versorgung der Wunde vorausgehen, die Wirkung des MP Puders ist eine prophylaktische und therapeutische. In einem Falle trat bei einer von Anfang an mit MP Puder behandelten Wunde eine Wunddiphtherie auf, es scheinen also die Sulfonamide auf D: Bazillen keine bakterizide Wirkung auszuüben.

Nach Radiumbestrahlungen besteht die Gefahr einer vom Tumor ausgehenden Infektion. Nach Oeser ermöglicht es die MP Puder Anwendung, auch die weit fortgeschrittenen und zerfallenden Carcinome sofort der Radiumbestrahlung zu unterziehen und die Gefahr der Mortalität dadurch herabzusetzen.

Auch Budde bezeichnet die örtliche SA Behandlung infizierter Wunden als wertvolles Hilfsmittel für den Chirurgen. Wo die Wundsekretion spärlich oder nicht vorhanden war bewährte sich die Kombination von örtlicher Verwendung sekretionsfördernder Mittel (Provacin) mit innerlicher Darreichung von SA.

Hrad (Graz) empfiehlt eine 10%ige *Albucid Eucerin Salbe* zur Lokalbehandlung von *Verbrennungen* auf Grund von damit behandelten 11 Verbrennungen II und 34 Verbrennungen III Grades, gleichzeitig wurde oral 5 Tage lang 3mal 2 Tabletten Albucid gegeben. Neben Ausbleiben von Sekundärinfektion und Pyodermie erfolgte eine wesentlich verkürzte Heilungsdauer. Die Gefahr des sekundären Verbrennungstodes wird durch diese Behandlung weitgehendst herabgesetzt.

Nach den neuesten Erfahrungen von Konjetzny ist die Marfanil-Prontalbin-Puder-Behandlung von Verbrennungen zweiten und dritten Grades — auch bei Phosphorverbrennungen — imstande, einer schweren Wundinfektion vorzubeugen. Die manchmal auch nach Abstoßung der Nekrosen zu beobachtende starke eitrige Sekretion ist durch das Verfahren meist schlagartig zu bekämpfen. W. Schultze (Gießen) hat bei Verbrennungen insbesondere folgendes Vorgehen empfohlen:

In den ersten Tagen MP Puder und darüber feuchte Verbandsmit Kamillen oder abgekochtem Wasser, um das Schmerz und Span

- Tönnis Dtsch. med. Wschr. 1940 57
 Tonndorf Med. Klinik 1936 1907 Der Hals, Nasen und Ohrenarzt 46
 232 (1938) Zbl. f. Chir. 66 847 (1947) Dtsch. med. Wschr. 1942 393
 Unterberger Wiener med. W. 1942 133
 War Office Lancet 1939 II 834
 Wielenga K. Nederl. Tijdschr. Geneesk. 1939 440
 Wojta Der Chirurg 1943 85
 Wullrich Mschr. f. Unfallheilkunde 50 36 (1943)
 Zenker und Kiffner Chirurg 1941 457
 Zikowsky Med. Klinik 1942 895 Med. Klinik 1943 97

V Infektionen durch Gonokokken

Über den damaligen Stand der Chemotherapie der Gonorrhoe haben O. Grütz und G. Kroemer (Bonn) in den Jahresh. für ärztl. Fortbild. 1939, H. 4 einen ausgezeichneten Überblick gegeben. Die Möglichkeit eine Gonorrhoe durch Sulfonamidderivate wie Uliron, Albucid, Neo-Uliron, S.P. (z. B. Eubasinum) oder S.Th. zu heilen ist heute über allen Zweifel festgestellt. Wie groß die Anzahl der hierfür empfohlenen Präparate ist, geht aus einer von Alder u. Markhoff für Mitte 1938 gemachten Zusammenstellung hervor. Es waren damals schon in den verschiedenen Ländern 116 Präparate, deren Zahl sich inzwischen noch wesentlich vermehrt hat. Während früher bei nicht vorsichtiger Verabreichung dem Uliron eine Reihe von unangenehmen Nebenwirkungen zukamen, ist dies jetzt nicht mehr der Fall; ebenso wenig beim Azetylderivat des Sulfanilamids, dem Albucid, wie bei dem jetzt als Neo-Uliron bezeichneten Diaseptal B sowie bei Sulfapyridin und Sulfathiazol.

Es ist vollkommen unmöglich, im einzelnen auch nur alle Sammelstatistiken über die Wirkung dieser modernen Chemotherapeutika auf Gonorrhoe anzuführen. Fast allgemein ist man in neuerer Zeit dazu übergegangen, Neo-Uliron, Uliron, Albucid, S.P. und S.Th. in Form einer *Stoßtherapie* zu verabreichen, in der Absicht, möglichst rasch im Serum des Kranken einen hohen Spiegel des Medikaments zu erreichen. Die Ausscheidung erfolgt bei allen diesen modernen Mitteln verhältnismäßig rasch, so daß die Gefahr einer Kumulierung nicht mehr besteht. Schon nach dem ersten Behandlungsstoß, bei welchem 4 Tage lang täglich 1 g Neo-Uliron oder 7 Tage lang täglich 3 mal 3 Tabletten Albucid oder 5 Tage lang 3 mal 2 Tabletten Eubasinum gegeben wurden, wird die Heilquote der männlichen wie der weiblichen Gonorrhoe auf rund 80–90% angegeben. Nach einem zweiten Behandlungsstoß lassen sich noch weitere 10–15% Heilungen erreichen. Eine von vornherein erreichte Höhe des Sulfonamidspiegels im Blute ist offenbar notwendig, um die künstliche Zucht von

- Herrmann D Apothekerzeitung 1943 Nr 44
 Hodgson und McKee Brit med J 1940 II 147
 Hrad Dtsch med Wschr 1941 1147
 Hudson u Smith Lancet 242 437 (1942)
 Husfeld und Gilg Ugeskr Laeger 105 178 (1943)
 Hutteroth Sulfonamide in der Hals Nasen Ohrenheilkunde Verlag Ambrosius Barth Leipzig 1943 und Monatsschr der Ohrenheilkunde und Laryng Rhin 1944 II 1
 Jäger Dtsch med Wschr 1936 II 1832
 James Ann Intern Med 10 1198 (1937) Lancet 238 20 (1940)
 Lancet Bd 242 694 (1942)
 Jensen Johnsrud Nelson Surgery 6 1 (1939)
 Jentzer A und R Madjzoub Schweiz med Wschr 1941 Nr 24
 Kennedy Zit. bei Long und Bliss The clinical use of Sulfanilamide
 The Macmillan Medical Monographs New York 1939
 Kern Münch med Wschr 1942 II 1005
 Key und Lembeck Indust Med 9 493 (1940)
 Kirschner Chirurg 1941 443
 Kiss Zbl f Gyn 66 1031 (1942)
 Klages Med Klin 1943 S 646
 Konjetzny Zbl Chir 137 2745
 — Med Welt 1940 Nr 40 1941 410 und 1944 69
 Krömer Wien klin Wschr 1943 613
 Krueger Berl med Ges 27 I 1943 Dtsch med Wschr 1943 I 417
 Kuhlendahl D Dtsch Mil Arzt 1942 614
 Lehmann Zbl f Chir 1942 706
 Major Zbl f Chir 69 1605 (1942)
 Mark Med Welt 1941 549 580 und 789
 Martini Münch med Wschr 1940 469
 Mathews Lancet 243 271 (1942)
 Mayer C r Soc Biol Paris 130 1560 (1939)
 Mayo und Miller Mayo Clin 15 609 (Sept 1940)
 Möhlenbruch Mtschr f Unfallheilkunde 1943 43
 Müller Thompson J amer med Assoc 118 189 (1942)
 Mützel Med Welt 17 255 (1943)
 Nölle Zbl Gyn 67 290 (1943)
 Pfister Münch med Wschr 1941 489
 Purckhauer Die med Welt 1943 252
 Reinhardt Bruns Beiträge zur klin Chir 174 190 (1942)
 Rieder Dtsch Chirurgentagung Dresden 1943
 Rostock Zschr f ärztl Fortbildung 1942 Nr 15 346
 Schneider Dtsch med Wschr 1941 II 723
 Schreus H Th. Dtsch med Wschr 1940 II 1121 Klin Wschr 1941 504
 529 705 Dtsch med Wschr 1943 Nr 4 und 5
 Schultze W Med Ges Gießen 16 V 1944 Med Welt 1944
 Schulze Jergius D Dtsch Mil Arzt 1943 391
 Sharp J amer med Assoc 13 953 (1939)
 Smith Zit. bei Long und Bliss The clinical use of Sulfanilamide
 The Macmillan Medical Monographs New York 1939
 Soehring Zbl Chir 1941 439
 Solmsen und Davis Virginia med Monthly 67 748 (1940)
 Stuck und Mitarbeiter Texas State J Med 36 225 (1940)
 Sturm Zbl f die ges Med 1943 Nr 34
 Tanner Brit Med Journ 1943 S 563

steigenden Dosen intravenös, nach 3 Injektionen 4 Tage lang 3 mal 2 Tabletten Neo Uliron jede Lokalbehandlung mit Spritzen oder Spülungen unterließ. Es handelte sich meist nicht um ganz frische Fälle, weshalb wohl auch trotz der Behandlung Prostatitis und Epididymitis recht häufig beobachtet wurden. Beide Komplikationen ebenso die Bartholinitis wurden durch Neo Uliron rasch zum Rückgang gebracht.

Falke, Martinstein u. a. bevorzugen das Uliron C von welchem nur ein Bruchteil der Dosen von Uliron Eubasinum und besonders von Albucid zur erfolgreichen Behandlung der Gonorrhoe genügt (4—6 mal täglich 0,25 g insgesamt innerhalb von 6 Tagen nicht mehr als 9 g).

Borck (Hamburg) hat auf Grund seiner Erfahrungen an über 600 gonorrhoeerkrankten Soldaten für die Behandlung bei der Wehrmacht folgendes Schema aufgestellt. Sofort nach Stellung der Diagnose 5 Tage lang täglich 3 mal 2 Tabletten S P (Eubasinum) nach jeder Mahlzeit, Bettruhe ist dabei nicht unbedingt erforderlich, doch soll kein Dienst gemindert werden. Bei dieser Behandlung ergeben sich allerhöchstens 10% resistente Fälle. Vorherige Umstimmung ist nicht notwendig, bei den resistenten Fällen ist auch ein zweiter Eubasin stoß meist nicht erfolgversprechend, es muß vielmehr entsprechende Lokalbehandlung stattfinden.

Über ein ebenso großes Krankengut nämlich 800 Fälle die er mit Eubasin behandelte, berichtet Boldt (Prag). Er gab täglich 6 Tabletten dazu am ersten Tage noch 1 Ampulle (30 ccm = 1 g S P) intravenös 5 Tage lang, erstmals konnte der Stoß auf 3—4 Tage verkürzt werden, notigenfalls folgte nach 5 Tagen ein zweiter Stoß. Das Resultat war, ein denkbar günstiges, wenn die Behandlung im Lazarett bzw. Krankenhaus mit allem fachdiagnostischen und therapeutischen Rüstzeug durchgeführt wurde. Es ergab sich nach einem Stoß Heilung in 73,2% nach zwei Stößen in 17,3% zusammen also in 90,6%. Versager hatte er in 9,5%. Durchschnittliche Behandlungsdauer bei einem Stoß betrug 14 Tage, bei zwei Stößen 32,5 Tage bei Versagern 48,2 Tage. Ernstere Schädigungen wurden nie beobachtet, einmal trat Ikterus einmal ein toxischer Ausschlag auf, beide verliefen gut. In 23 Fällen von Nebenhodenentzündung die bis auf 2 Fälle schon bei der Aufnahme bestand, wurde rasche Rückbildung erzielt. Versagte Eubasin bei frischer unkomplizierter Gonorrhoe, so handelte es sich fast stets um eine schleichende Komplikation Urethritis oder besonders Prostatitis.

Van Slyke und Mitarbeiter (Staten Island) hatten mit S P in 900 Fällen von Gonokokkeninfektion bei vorher nicht Behandelten 85% und bei solchen die früher auf S A Behandlung nicht zuge-

SA festen Gonokokkenstammen zu verhüten. Während früher die Meinung dahin ging, daß ältere Infektionen besser beeinflußt werden als akute Gonorrhöen, wird neuerdings allgemein empfohlen, Neo-Uliron wie Albucid, SP (Eubasium) und STh auch in frischen Erkrankungen so früh wie möglich zu verwenden. Eine gleichzeitige Lokalbehandlung sollte, wenn überhaupt, nur mit sehr schwachen Lösungen, z. B. stark verdünnter Kaliumpermanganatlösung, nicht mit konzentrierten Silberlösungen erfolgen. Ob eine gleichzeitige oder vorhergehende Behandlung mit Vakzine, mit Eigenblut oder mit Fieberbehandlung die Wirkung der Chemotherapeutika auf die Gonorrhöe noch zu steigern vermag, wird von den Spezialisten verschieden beurteilt. Mulzer und Hopf sahen bei kombinierter Behandlung mit Fieber auch bei unkomplizierten Gonorrhöen sehr gute Erfolge. Die Gonokokkenkomplementbindungsreaktion hat keine prognostische Bedeutung für die Chemotherapie des Tripperkranken (Bruder).

Für den Militärarzt ist die sofort einsetzende Behandlung der frischen Gonorrhöe besonders wichtig. Toegel (Wandsbek) hat über umfangreiche Erfahrungen mit Uliron und Albucid berichtet. Er hebt hervor, daß das Albucid sich dem Uliron bedeutend überlegen zeigte, insofern es die Dauer des Lazarettufenthaltes ganz erheblich verkürzte und das Auftreten von Komplikationen fast völlig unterdrückte. Unter 405 mit Albucid sofort behandelten tripperkranken Soldaten brauchten 348 nur einen, 46 zwei und 11 drei Albucidstöße. 365 wurden ohne Komplikationen, 5 mit Komplikationen geheilt. In 35 Fällen versagte die Behandlung. Der Lazarettufenthalt betrug bei 4,9% der Behandelten nur 2 Wochen, bei 51,6% 3 Wochen, bei 26,0% 4 Wochen, bei 6,9% 5 Wochen und bei 9,8% 6 und mehr Wochen. Schädigungen wurden nie beobachtet (2mal Fieber, je einmal nervöse Herzbeschwerden). Auch Toegel hebt hervor, daß kein Zusammenhang zwischen Gonokokkenkomplementbindungsreaktion und Wirksamkeit der Sulfonamide besteht.

Madrus (Hamburg) hat Februar 1939 über Erfahrungen in der Gonorrhöebehandlung mit Albucid, Neo Uliron und Uliron C berichtet. In 20% der Fälle wurde gespült oder bei schweren Komplikationen mit Fieber behandelt. Disseptal B (Neo Uliron) oder Uliron C wird für die Praxis empfohlen, für Komplikationen Albucid.

Lohe und Wawersig haben 1940 über insgesamt 2000 Gonorrhöepatienten berichtet, von welchen 322 mit Uliron, 1065 mit Neo Uliron, 522 mit Uliron C und 91 mit Mesudin behandelt wurden. Als wirksamstes Präparat erwies sich das Neo Uliron (Disseptal B), nach dem ersten Stoß waren 84,3% nach dem zweiten Stoß 95,7% geheilt. Die Patienten erhielten zunächst zur Umstimmung Arthigon in

nete Ergebnisse gehen Sie hervor daß die Wirksamkeit von STh durch eine gleichzeitige antisyphilitische Behandlung mit Salvarsan und Bismut nicht beeinträchtigt wird und daß STh auch noch auf Gonokokkenstämme wirkt die durch vorangegangene ungenügende Behandlung mit einem anderen SA-Derivat resistent geworden sind. Bei Prüfung von 8 Gonokokkenstämmen konnten sie nachweisen, daß die Keime schon durch ganz geringe Mengen von Cibazol gehemmt wurden während von Uliron C und Albucid höhere Konzentrationen nötig waren Haemel und Link sehen besonders auch bei Frauen mit Mastdarmgonorrhoe mit STh guten Erfolg.

Die Sulfathiazolbehandlung der Gonorrhoe ist in den letzten Jahren an vielen Orten sehr erfolgreich durchgeführt worden,

Löbe und Brett haben von einer Gesamtzahl von 4120 Patienten 2917 mit Uliron Neo Uliron und Uliron C behandelt es erfolgte bei Uliron C nach dem 1. Stoß in 80,6% nach dem 2. Stoß in 96,5% Heilung. Bei 532 mit SP (Lubasinum) behandelten Kranken erfolgte Heilung nach dem 2. Stoß in 85–98% mit STh (Eleudron) bei 676 Kranken in 90,9–99,1%. Nebenerscheinungen waren selten insbesondere bei STh auch Schwangere Wöchnerinnen und Kinder vertrugen STh ausgezeichnet SP und STh Präparate müssen heute als die wirksamsten angesehen werden dem STh ist wegen der noch besseren Heilungsergebnisse der kürzeren Behandlungsdauer und der fast fehlenden Nebenerscheinungen der Vorzug zu geben.

Mayr hatte im R. Virchow Krankenhaus Berlin unter 500 mit Eleudron Bayer (STh) behandelten Fällen nach dem ersten Stoß (2 Tage lang je 5mal 2 Tabletten) bei Männern in 94% bei Frauen in 89% negativen Abstrich, nach dem zweiten Stoß 4–5 Tage später sogar bei Männern in 98% bei Frauen in 98,3% Gonokokkenfreiheit. Auch von Kindern ebenso Schwangeren sowie von 2 Kranken mit katarthalischem Uterus wurde das Mittel ausgezeichnet vertragen, Wegen guter Verträglichkeit und großer Wirkung gebührt dem STh vor allen anderen Mitteln der Vorzug.

Schließlich hat Hamann (Breslau) die Eintagesbehandlung mit Thiazol Präparaten empfohlen.

Er hat mit STh (Cibazol) Stößen bei solchen Gonorrhoefällen die vorher mit Uliron Neo Uliron Albucid und SP ohne Erfolg behandelt waren rund 95% Heilung erzielt, darunter auch bei 3 Kindern mit Vulvovaginitis und 2 Fällen mit Epididymitis und Prostatitis. Neuerdings verabreichte er am 1. Tag 8 Tabletten Cibazol wenn am 2. Tag im Abstrich noch Gonokokken nachzuweisen waren wurden nochmals 8 Tabl. gegeben, sonst angesetzt. Von 33 so behandelten Kranken waren am 2. Tag 31 = 93,9% am 3. Tag 30 weitere = 61% in gesamt also 100% bei 6 Tage lang durchgeführter Provokation geheilt. Die Mehrzahl konnte am 8. Tage der Klinikaufnahme entlassen werden — die Heilung erforderte nur einen Tag die Feststellung der Heilung sechs weitere Tage.

sprochen hatten, in 70% Heilung. Größere Dosen (6 g täglich) waren nicht wirksamer als kleine Dosen von täglich 2 g.

Kruspe hatte bei Behandlung der Gonorrhoe unter Feldverhältnissen mit SP sehr gute Ergebnisse. Unter Verzicht auf örtliche Behandlung verabreichte er an 5 Tagen bei gleichzeitiger Bettruhe 3mal täglich 2 Tabletten nach der Mahlzeit. Dann 5 Tage Pause, 5 Tage Provokation, evtl. nach 8 Tagen ein zweiter Stoß in gleicher Stärke. Nach einem Stoß konnten mit SP 81,4, nach zwei Stößen 87% geheilt werden, in einer anderen Versuchsreihe 82,5 bzw. 88% Gesamtbehandlung nicht unter 15 Tagen.

Schober und Tappeiner (Wien) erzielten bei über 300 Fällen von Gonorrhoe mit größeren Eubasinstößen (3mal 2 Tabletten 5 Tage lang) in 95% Heilung, die gesamte Behandlungsdauer betrug 14 Tage. Blieben während des ersten Stoßes die Gonokokken im Abstrich, so bestand meist eine Komplikation: Infiltration der Urethra oder Prostatitis, und es war entweder ein zweiter Eubasinstoß oder Fieberbehandlung notwendig.

In 7 Fällen sulfonamidresistenter Gonorrhoe hat v. Sirany (Wien) eine Umstimmungstherapie durch Insulin (600—1200 Einheiten) mit zusätzlichem Eubasin oder Albucidstoß mit Erfolg angewandt.

Schubert (Frankfurt a. M.) behandelte bis Ende 1939 1740 Fälle von Gonorrhoe (meist Soldaten) mit SA Präparaten und sah bei 7 Stößen zu je 5 Tagen in 90% Heilerfolg, Neo Ultron und Ultron C (4mal täglich 0,5 g) erwiesen sich als besonders wirksam. Später sah er mit Albucid (7 Tage lang 3mal täglich 3 Tabletten zu 0,5) unter rund 200 Gonorrhoeefällen gleichgute Erfolge mit außerordentlich geringfügigen Nebenerscheinungen.

Es kann hier nicht im einzelnen diskutiert werden, welche Behandlungsmethode die rascheste, sicherste und für den Kranken am wenigsten nachteilige sei. Hierüber ist eine Reihe von Übersichtsreferaten im Laufe des letzten Jahres erschienen. Es sei insbesondere auf die Arbeiten von Schreus aus der Dusseldorfer und von Segitz aus der Hamburger Hautklinik verwiesen. Der letztere hat auch die Schwierigkeiten in der Behandlung der weiblichen Gonorrhoe hervorgehoben. Während die „untere“ Gonorrhoe lokalen Maßnahmen gut zugänglich ist, muß die „obere“ Gonorrhoe gleichzeitig mit Chemotherapie und maximaler Fieberbehandlung angegangen werden.

Neuerdings wird das *Sulfathiazol* für die Behandlung der Gonorrhoe mehr und mehr erfolgreich verwendet, ja Miescher berichtet, daß er durch einen Stoß von 10 Tabletten an einem einzigen Tag mit Cibazol die Gonorrhoe heilen konnte. *Also nicht mehr eine Schnellheilung sondern eine Blutzheilung!* Haemel und Link (Jena) haben ebenfalls mit der Kurzbehandlung durch Cibazol (S Th.) ausgezeichnete

Dauer einer Kur 14 Tage Hachez und Rosendahl fanden bei Prüfung von 1200 Fällen in einem Kriegslazarett (homogenes Material, frische und alte Fälle gleichmäßig verteilt Behandlung bei allen gleich) S P und S Th dem Albucid und Neo Ulron weit überlegen. Mit S Th (5mal 2 Tabletten 2 Tage lang) hatte er 91% Erfolg auch ohne vorhergehende Olobinthbehandlung. Die Erfolgsaussichten sind mit S Th jetzt schon so ausgezeichnet, daß eine wesentliche Besserung durch neue Abarten der chemischen Molekularformeln kaum mehr zu erwarten ist. Auch Loos (Innsbruck) hatte mit Eubasinum (212 Fälle) 96% und mit Eleudron (400 Fälle) 97% Heilungen. Er verwandte einen 3 Tagesstoß mit 1 g S Th. Die Komplikationen, früher 20—25%, betragen heute höchstens noch 10%. Die Ersparnis an Zeit, Lazarettbetten und Krankenkosten ist enorm!

Miescher sowie auch Löhe und Gottron Fuhs u. a. geben dem S Th (Cibazol Eleudron) den Vorzug.

Auch die *Komplikationen der Gonorrhoe* erweisen sich für die Chemotherapie als zugänglich. Allerdings läßt sich das Auftreten von Epididymitis und Prostatitis nicht völlig vermeiden, aber die Häufigkeit dieser Komplikationen ist nach allgemeiner Erfahrung wesentlich zurückgegangen. Epididymitis und Cowperitis werden gut, Prostatitis und Salpingitis weniger sicher beeinflusst.

Schuermann versuchte bei 603 männlichen Kranken mit 2—4 maliger Ansteckung an Harnröhrentripper festzustellen, ob derselbe Organismus jedesmal in derselben Weise auf die Chemotherapie reagiert. Es ließ sich kein eindeutiger Beweis dafür erbringen. Eine Gewöhnung des Organismus zu II an S Th und dementsprechend eine geringere Wirkung bei wiederholter Anwendung war bei Neuanksteckungen nicht zu beobachten. Die nach Scheitern des ersten Behandlungsstoßes bei dem gleichen Tripper häufig zu beobachtende Erfolglosigkeit der Chemotherapie bei weiteren Stößen dürfte nicht auf einer Gewöhnung des Organismus beruhen. Für die Behandlung der sulfonamidresistenten Gonorrhoe empfiehlt Lipps (Hannover) in 3 aufeinanderfolgenden Tagen Pyrifer Nr III, V VII und gleichzeitig Sympatol zu geben. Ist die Temperatur auf über 40° gestiegen, so erhält Patient sofort in schwarzem Tee gelöst 20 Tabletten Eleudron zu 0,5 auf einmal zu trinken. Schon am nächsten Tage sind die Gonokokken meist nicht mehr nachweisbar. Bei 19 Patienten wurde diese Kur erfolgreich durchgeführt.

Hörmann (Kiel), welcher mit S A früher behandelte weibliche Gonorrhoeepatienten speziell unter Berücksichtigung der Tubendurchgängigkeit nachuntersuchte, kommt zu dem Schluß, daß mit der Chemotherapie bei Frühbehandlung in 90% und mehr eine vollständige Heilung d. h. Erhaltung der Konzeptionsfähigkeit erreicht werden kann. Es gelingt dies bis zum Stadium der eben beginnenden

Es erforderte also die Gonorrhoebehandlung

mit Injektion von Silbersalzen	etwa 7 Wochen (bis 1/2 Jahr)
„ Albucid einschl. Provokation	3 1/2 Wochen
Uliron und Albucid (Trögel)	3—4 Wochen
Sulfathiazol	„ 1 Woche

Als Vorzüge der Kurzbehandlung mit STh Präparaten ruhmte Hamann Vermeidung von Neuinfektionen durch den Kranken, Verringerung der Komplikationen, besonders auch der zu Sterilität führenden. Insgesamt kommt also der Kurzbehandlung große wirtschaftliche, bevölkerungs- und wehrpolitische Bedeutung zu.

Kimmig und Vonkennel bezeichnen als die wichtigsten Forderungen der Praxis für die Gonorrhoebehandlung „optimale Wirksamkeit, minimale Schädlichkeit“. Nach ihren Erfahrungen lautet heute die Reihenfolge 1 Cibazol, 2 Albucid, 3 Eubasin, 4 Neo Uliron. Als Dosis geben sie an: für Cibazol am 1., 2., 3. Tag 3mal 4, 3mal 3, 3mal 3, zusammen 30 Tabletten, für Albucid 7 Tage lang 3mal 3, zusammen 63 Tabletten, für Eubasin 3mal 3, dann 5 Tage lang 3mal 2, zusammen 39 Tabletten, für Neo Uliron 4mal 2, dann 4 Tage lang 3mal 2, zusammen 32 Tabletten.

Eine neuartige Simultanbehandlung der akuten Gonorrhoe sowie einiger Komplikationen empfahl Martinez (Saragossa). Er gibt in den ersten 5 Tagen täglich 6 Tabletten, insgesamt 15 g Neo Uliron und gleichzeitig 6 Tage lang 1 i.v. Injektion von Gono Vaten, 20–200 Millionen Keime, sowie täglich 2mal urethrale Spülungen mit Kalpermangan. Von 80 Privatpatienten wurden durch einen Stoß geheilt 90%, durch einen zweiten Stoß weitere 7,5%. Komplikationen Prostatitis, Epididymitis und Arthritis wurden sehr gut beeinflusst.

Während man früher Bedenken hatte, eine neben der Gonorrhoe bestehende Lues II gleichzeitig mit Salvarsan und Sulfonamiden zu behandeln, hat sich gezeigt, daß dies, jedenfalls mit SP und STh Präparaten, ohne Sorge vor Leberstörungen durchaus möglich ist. Hamann (Breslau) erwähnt z. B., daß er dies in 3 Fällen ohne Störung durchführen konnte.

Von neueren Statistiken über die Erfolge der SA-Behandlung der Gonorrhoe seien nur folgende kurz erwähnt. Heyn berichtet über 6 Serien von insgesamt 1500 Fällen, die im Westen teils mit SP, teils mit STh behandelt wurden. Durch SP wurden mit dem ersten Stoß 85–82% geheilt und durchschnittlich am 13–19. Tag entlassen, durch STh wurden mit einem Stoß 92–90% geheilt und durchschnittlich am 11–12. Tag entlassen. „Eine GO-Abteilung benötigt bei dem jetzigen Stand der Chemotherapie je die Hälfte der Bettenzahl für Schnellheilungen und für Refraktäre.“

Morschhäuser (Köln) hatte unter 850 mit STh Behandelten 93,6% Heilung nach einem 2-Tagestoß zu je 5 g. Durchschnittliche

SA Behandlung per os wech elnde Erfolge je nach dem bakteriologischen und immunbiologischen Befund, sie fanden in der Synovialflüssigkeit annähernd gleiche SA Konzentration wie im Blut ist die selbe infiziert, so kann sie nur bei genügender Blutkonzentration über 5 mg%, in einigen Tagen keimfrei gemacht werden

Bei gonorrhöischer Arthritis ist PA ein wirksames Mittel welches nach Goggeshall und Bauer innerhalb 48—72 Stunden die infizierte Gelenkflüssigkeit zu sterilisieren imstande ist Bei 14 Fällen war das Endresultat günstiger und rascher zu erreichen als mit irgendeiner anderen Behandlung

Als Beitrag zur erfolgreichen Behandlung des Gelenktrippers wird von Mergelsberg ein Fall erwähnt mit starker schmerzhafter Schwellung beider Handgelenke der nach einem Ulironstoß (8 Tage lang je 6 Tabletten) sofort zurückging Es wurden in Abständen von 10 Tagen noch weitere 2 Ulironstöße angeschlossen *Eine Gelenkaffektion die sich auf Uliron schlagartig bessert ist wahrscheinlich gonorrhöischer Natur*

Immer wieder konnten wir uns von der geradezu diagnostisch verwertbaren Besserung eines scheinbaren Gelenkrheumatismus durch SA Behandlung überzeugen, wie im folgenden Fall

Eine 21jährige Kranken Schwester hat im Mai einen Mandelabszess überstanden und erkrankt Anfang Juli mit hohem Fieber und starken Schmerzen im rechten Mittelfinger Der letztere weist erhebliche Schwellung blaurötliche Färbung der Haut und große Schmerzhaftigkeit auf Am nächsten Tag zeigen sich Schmerzen in mehreren Gelenken, die Blutenkung steigt auf 100 später 170 und 1,0 mm an das Fieber fällt unter Pyramidon (anfangs 8- später 4mal 0,25) von 39,4 auf normale später subfebrile Werte ab Die heftigen Schmerzen die sich besonders im rechten Kniegelenk lokalisieren lassen auch unter Zufugung von 4—6mal täglich 1 Tablette Gelonida antineuralgica nicht nach, auch Ditonalsuppositorien bringen keine Änderung Nach 14tägiger ziemlich erfolgloser Behandlung wird Sulfathiazol 4mal 2 dann 8mal 2 und abfallend 5—3mal 2 Tabletten täglich verabreicht Sofort Abfall des Fiebers Verschwinden der Gelenkschmerzen Rückgang der Blutsenkung und Beseitigung des bisher von der Kranken verheimlichten Ausflusses Überwältigt von der plötzlichen Heilung durch spezifische Therapie gibt Pat. jetzt zu daß eine Infektionsmöglichkeit tatsächlich bestand und sie schon einige Tage vor Beginn der Behandlung gelblichen Anfluß bemerkt hatte

Kolmer erwähnt daß bei gonorrhöischer Arthritis nach amerikanischen Autoren unter 17 Fällen 16 erfolgreich mit SA behandelt wurden

Leider sprechen nicht alle Fälle von gonorrhöischer Arthritis auf SA Behandlung sofort an, am günstigsten ist die Einwirkung bei ganz frisch Erkrankten Ob in den chronischen Fällen die intraartikuläre Zufuhr (Coste und Mitarbeiter), z II von Eubasinum solubile neben peroraler und i v Anwendung rascher zum Ziele führt, muß dahingestellt bleiben Die immer noch lange Behandlungsdauer besonders bei Frauen mit gonorrhöischer Arthritis wird zum wesent

Salpingitis, bei starkerer gonorrhöischer Entzündung der Tuben: die Frau heute wie früher im allgemeinen ein für allemal steril, also unbedingt möglichst frühzeitige Behandlung

Als besonderen Vorzug der Sulfonamidbehandlung stellt Wagner hin, daß sie unbedenklich auch bei Schwangeren durchgeführt werden kann. Dadurch kann die Zervikalgonorrhoe schon vor der Geburt geheilt werden, das Kind kommt nicht in die Gefahr der Ophthalmoblennorrhoe und — was wichtiger ist — die so mit Recht gefürchtete Aszension im Wochenbett kann verhütet werden und damit die Noeggerathsche Einkindersterilität.

Über die Behandlung gonorrhöischer Adnexitumoren mit Albucid berichtete R. A. Felkel (Prag). Bei Frauen mit gonorrhöischen Adnexitumoren konnte mit Albucid allein oder in Kombination mit einem vorangegangenen Ultronstoß in 13 Fällen dauernde Gonokokkenfreiheit und weitgehende Rückbildung der Tumoren erzielt werden. Bei weiteren 20 Fällen wurden mit der gleichen Therapie und einer zusätzlichen Komplexonserie gleiche Erfolge verzeichnet. Von 4 Fällen, die auf Albucid nicht ansprachen, waren 3 stark unterdosiert. Verfasser betrachtet daher das Albucid als ein geeignetes und wertvolles Heilmittel gegen die gonorrhöischen Entzündungen der Adnexe.

Die Bedeutung der S.A. für die Prophylaxe des entzündlichen Tubenverschlusses und der weiblichen Sterilität hat kürzlich Heyne mann hervorgehoben. Durch möglichst frühzeitige Behandlung mit S.A. gelingt es wesentlich häufiger als früher, gonorrhöische und andere Salpingitiden und Beckenperitonitiden zur schnellen Heilung zu bringen. Auf bereits bestehende entzündliche Adnexitumoren wirken die S.A. dagegen meist nicht ein. Als Dosierung empfiehlt Heyne mann sofort nach Eintritt in die Behandlung 10 ccm S.Th. oder 5 ccm Albucid i.m., an den nächsten Tagen dieselbe Dosis oder 3—7 Tage lang 5mal 2 Tabletten Cibazol oder 7 Tage lang 3mal 3 Tabletten Albucid. Auch Ruhs halt die Adnexitis durch S.Th. für gut beeinflussbar.

Die *Arthritis gonorrhöica* bisher ein therapeutisches Schmerzenskind für den Kranken wie für den Arzt ist oftmals — allerdings nicht regelmäßig — einer S.A. Behandlung zugänglich. Van de Witt (Nürnberg) ruhmte den guten Erfolg der Albucidbehandlung bei der gonorrhöischen Monarthrit. Seine sämtlichen 11 Fälle sprachen so wohl bei der kombinierten als auch bei einfacher Albucidbehandlung raschestens an. Bei unterstützender Behandlung besserten sich die Beschwerden schon nach wenigen Tagen, um in 7 von 8 Fällen nach etwa 10—12 Tagen völlig zu verschwinden. In einem einzigen Fall von Monarthrit des Hüftgelenks bestanden Beschwerden noch nach 4 Wochen, um gegen Ende der Behandlung ebenfalls völliger Heilung zu weichen. Keeser und Rantz hatten bei 14 Fällen mit

Auch Long und Bliss behandelten 2 Fälle von *Gonokokkenendokarditis* bei welchen im Blut Gonokokken nachgewiesen waren beide Kranke bekamen akute Nephritis die bei einem zum Tod führte Organ sah Gonokokkenendokarditis nach Sulfapyridin ausheilen

Sogar 2 Fälle von *Gonokokkenmeningitis* wurden in USA mit SA geheilt

Die gonorrhoeische *Vulvovaginitis infantum* ist der Behandlung mit Sulfonamiden gut zugänglich Die Kinder scheinen nach allgemeiner Erfahrung die Präparate sogar besser als der Erwachsene zu vertragen so daß die Dosis nicht allzu niedrig bemessen zu werden braucht, z B 7 Tage lang täglich 3mal 0,2 g Ultron (Ammermann) Von 19 so behandelten Kindern konnten 14 endgültig geheilt werden Lohe und Wiersig sahen allerdings trotz vor richtiger Dosierung ernste Nebenerscheinungen Zyanose Exantheme und Nephritis Die kindliche *Vulvovaginitis gonorrhoeica* spricht nach Opitz leider nicht so gut auf Ultron und Albucid an wie die Gonorrhoe der Erwachsenen Mit Sulfapyridinpräparaten sind aber recht gute Erfolge erreicht worden z B von Touraine und Meslin (zitiert bei Wurm) ebenso von Batchelor und Mitarbeitern

Vollkommen befriedigt hat indes auch die SA Behandlung der *Vulvovaginitis* der Kinder nicht Auch nach meinen Erfahrungen ist nur in einem Teil der Fälle die Behandlung dauer wünschenswert abgekürzt Nagell empfiehlt daher um eine bessere Heilungsbereitschaft des Körpers zu erzielen, zunächst eine örtliche Hormonbehandlung durchzuführen und dann einen Albucidstoß anzuschließen (für Kinder über 3 Jahre 7 Tage lang 3mal täglich 1 Tablette) Die Erfolge sollen bei einer Behandlungsdauer von etwa 7 Wochen (!) und etwa 10% Rezidiven gut sein Segitz hat gegen diese Behandlung Bedenken Der vorzeitig geweckte ovarielle Zyklus bringe manche unerwünschte und die Psyche des Kindes weitgehend beeinflussende Nebenerscheinungen mit sich Er empfiehlt daher rein lokale Behandlung mit gleichzeitiger SA Verabreichung

Nach neuester Mitteilung von Lohe ist die Behandlung der kindlichen *Vulvovaginitis gonorrhoeica* mit STh doch sehr aussichtsvoll und zwar mit einem 2 Tagestoß (4mal 2 Tabletten) Von 23 so behandelten Kindern blieben nach dem ersten Stoß 18 negativ von den 5 rückfalligen wurden 4 nach dem 2. Stoß gonokokkenfrei Das letzte Kind konnte mit einer 14tägigen Kur geheilt werden Provokationen mit Arthigon zeigten daß die Kinder endgültig geheilt waren Fuhs vertritt zur Behandlung der *Vulvovaginitis infantum* die Follikelhormondarreichung mit der STh Behandlung Vom STh (Cibazol Eleudron) gibt er in 3 Tagestößen 0,12—0,25 g STh je Kilogramm Körpergewicht und führt täglich ein Menformonstäbchen zu 500 E F H in die Vagina ein

lichen Teil durch andere gleichzeitig bestehende Komplikationen bedingt

Als Beispiel einer erfolgreichen Behandlung der gonorrhoischen Arthritis sei aus vielen anderen der folgende von mir beobachtete Fall angeführt (Abb 1)

Carla P., 20 Jahre alt leidet seit 2 Jahren an Ausfluß der sich in letzter Zeit verstärkte Vor 18 Tagen begannen Schmerzen im linken Fuß auch der rechte tat kurze Zeit etwas weh. Pat wurde außerhalb mit Pyramidon und Wärme behandelt, trotzdem verschlummerte sich der Zustand. Bei Aufnahme wurde festgestellt gelblicher Fluor Go +, das linke Sprunggelenk stark geschwollen die Umgebung akut entzündlich gerötet hochgradig empfindlich. Unter STh (ersten Tag 8 zweiten Tag 9 dritten und folgende Tage je 4 g insgesamt 89 g) erfolgte sofortiger Rückgang der Schmerzen, am dritten Behandlungstag waren die Abstriche aus Cervix und Urethra negativ und blieben negativ das linke Fußgelenk schwoh innerhalb weniger Tage ab und konnte wieder frei bewegt werden Rascher Abfall der Blutsenkung von 180 auf 4° mm Am 34 Behandlungstag geheilt entlassen

Auch die *Gonokokkensepsis* ist schon in einzelnen Fällen durch Ullron geheilt worden Binder berichtet über eine im Wochenbett entstandene *Gonokokkensepsis*, die nach vergeblicher Behandlung mit Prontosil durch Ullron rasch zum Abheilen gebracht wurde

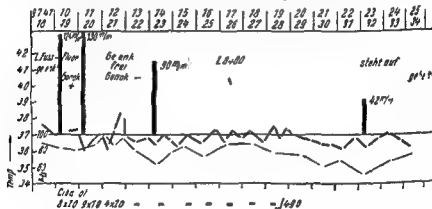


Abb 1 Gonorrhoische Arthritis bei 20jährigem Mädchen

Über einen Fall geheilter *Gonokokkenendokarditis* berichtet Dohmen (Hamburg)

Bei dem 37jährigen Mann war 9mal im strömenden Blut der Gonokokkus durch Kultur nachgewiesen worden Vom 43 bis 47 Krankheitstag wurde Patient mit je 3 g Neo Ullron täglich behandelt Vom 52 Tag an war in 6 Blutkulturen kein Keim nachweisbar Alle klinischen Erscheinungen gingen zurück, auch die Endokarditis kam zur Ausheilung 1 Jahr später kam der Unglückliche mit einer frischen Go und gonorrhoischen Arthritis wieder zur Aufnahme diesmal versagte die Ullronbehandlung Vielleicht hat eine gleichzeitig bestehende Malaria als Fiebertherapie bei der ersten Erkrankung sich günstig ausgewirkt

Bruns schon nach 24 Stunden keine Gonokokken im Konjunktivalsekret mehr nachweisen

In England wird in der letzten Zeit statt Neo Uliron und Albucid ebenfalls Sulfapyridin ausgedehnt verwendet. Lloyd Erskine und Johnson halten das SP auf Grund von 250 beobachteten Fällen von Gonorrhoe den übrigen Sulfanilamiden gegenüber für überlegen. Die Heilung erfolgt rasch und ohne Komplikationen, im Durchschnitt bestand Ausfluß nur 27 Tage, der Urin war nach 47 Tagen klar. Nur 7 Fälle hatten eine verzögerte Heilung bzw. Rückfälle. Ein Vorteil der Chemotherapie besteht auch darin, daß sie sofort auch während der Menstruation während der Gravidität und post partum angewandt werden kann.

Von Nebenerscheinungen sind die früher unter langem Gebrauch von Uliron nicht ganz seltenen Neuritiden fast völlig in den Hintergrund getreten. Die jetzt übliche Stoßbehandlung mit Uliron, Neo Uliron, Albucid, Sulfapyridin oder STh führt überhaupt nur noch selten zu Exanthem, kaum jemals mehr zu Zyanose, Leukopenie oder zur Agranulozytose. Bei längerem Gebrauch kann sich eine stärkere Lichtempfindlichkeit der Haut einstellen. Auch ist früher befürchtet worden, daß bei Fliegern nach lange Zeit zugeführten SA-Präparaten leicht Sauerstoffmangel auftreten kann, so daß die Ärzte der englischen Luftfahrt z. B. angewiesen wurden, Leuten, die SA-Präparate gebrauchen, das Fliegen oder Steuern von Kraftwagen zu verbieten.

Eine Beeinflussung der Spermiogenese durch SA-Präparate wurde von Gouverneur Jaubert und Motz 1937 angegeben. Sie fanden bei 36% der mit SA längere Zeit behandelten Verminderung der Zahl und Beweglichkeit der Spermien. Nach den Tierversuchen von Cordonnier ist allerdings die Gefahr einer Keimdrüsen-schädigung durch SA-Präparate bei Menschen gering, da viel früher schon Leber und Niere geschädigt werden. Auch Levaditi, Greulich u. a. lehnen auf Grund ihrer Nachprüfungen eine Gefahr der Spermien-schädigungen ab.

Zu der Frage, ob die Sulfonamide die Seroreaktionen bei frischer Lues beeinflussen, hat kürzlich G. Schmidt (Danzig) Stellung genommen. Die Wassermannsche Reaktion war bei einem mit Neo Uliron und einem mit Albucid behandelten Kranken, der gleichzeitig Lues und Gonorrhoe hatte, auffallend lange negativ geblieben. Man sollte sich also während der SA-Therapie vielleicht nicht allzusehr auf die Seroreaktion verlassen.

Das am weitesten meisten bevorzugte Präparat zur Go-Behandlung ist heute das Sulfathiazol, entweder in der Dosierung von jeweils 5 g 2 Tage lang oder morgens 4, mittags 3, abends 3 Tabletten zu 0,5 g oder 5 mal 2 Tabletten im Abstand von je 1 Stunde. Loos zieht den 3-Tagestoß mit 1,5 g dem 2-Tagestoß vor. Im Bedarfsfall wird er

Bei der akuten und chronischen *Augenblennorrhoe* der Säuglinge und Erwachsenen wurden zahlreiche günstige Erfahrungen mit peroraler Chemotherapie mitgeteilt, z. B. von Fernandez von Touraine und Meslin, von W. Bruns (Hamburg) u. a. In diesen Fällen kann neben peroraler Verabreichung auch eine Lokalbehandlung mit einem löslichen S. A. Mittel z. B. Eintraufeln von 2,5%iger Lösung von Protosil solubile in den Konjunktivalsack, günstig wirken. Rein und Tibbets wandten zur Spülung bei gonorrhoeischer Konjunktivitis eine 0,5%ige Lösung von P. A. lokal an. Schon nach 24 Stunden waren Ödeme und Eiterabsonderung wesentlich geringer, etwaige Hornhautgeschwüre schritten nicht weiter fort, sondern begannen zu heilen. Durchschnittlich nach 6,8 Tagen wurden keine Kokken mehr gefunden, während bei anders Behandelten dies erst nach 27 Tagen der Fall war. Pillard empfahl Eintraufeln einer 10%igen Albucidlösung halbstündlich auf die umgestülpte Lidbindehaut und halbstündliches Spülen mit physiologischer NaCl-Lösung. Die Gonokokken verschwinden in 1—2 Tagen. Da dieses Verfahren mühsam und nicht überall durchführbar ist, empfiehlt Schreiner (Graz) der Mutter des betreffenden Säuglings eine Albucidkur von 3mal 5, 3mal 4, 3mal 2 Tabletten nach 3 Tagen, sind die Entzündungserscheinungen am Auge der Gonorrhoe-säuglings schon stark zurückgegangen, ab 5. Tag finden sich keine Gonokokken mehr im Lidabstrich. Die kindliche Augenerkrankung wird durch die Muttermilch ausgezeichnet beeinflusst (3 Fälle), mindestens bringt sie eine wertvolle Unterstützung der sonst üblichen Lokalbehandlung der Augenblennorrhoe des Säuglings.

Thiers und Blanc konnten sogar eine gonorrhoeische *Iritis* durch S. A. Präparat heilen. Bei gonorrhoeischer Ophthalmie von 2 Neugeborenen sahen Michie und Webster nach Verabreichung von 0,25 Sulfapyridin 2mal täglich für einige Tage prompte Genesung.

Marchesi erzielte bei einer Gonokokkenperitonitis Heilung durch Ultron.

In einer vergleichenden Studie über die Behandlung der Gonorrhoe in Klinik und ambulanter Praxis kommt W. Bruns auf Grund umfangreicher Erfahrungen im Krankengut der dermatologischen Klinik unseres Krankenhauses unter Vergleich der 3 Präparate Ultron, Albucid und Eubasinum zu dem Ergebnis, daß mit Eubasinum ohne Vakzinevorkehrung und ohne Spülbehandlung ein ausgezeichnetes Ergebnis erzielt werden kann. In der Behandlung der chronischen Gonorrhoe und ihrer Komplikationen ist das Albucid und noch mehr das Eubasinum dem Ultron in rascher Heilwirkung überlegen. Besonders bemerkenswert ist die schnelle Beeinflussung bzw. Heilung der gonorrhoeischen Blennorrhoe durch Eubasinum. In 2 Fällen konnte

aller Fälle gehörten zu Typ I. Die Letalität betrug 1938 noch 48%, 1939 sank sie auf 34% und 1940 noch weiter ab. Die Abnahme ist auf die zu der Zeit erfolgte Einführung der S A Behandlung zurückzuführen. Ob eine weitere Verbesserung der Serumwirkung durch strengere Beobachtung der einzelnen Meningokokkentypen zu erreichen ist, kann zur Zeit noch nicht beurteilt werden. Jedenfalls ist die Sterblichkeit bei Kindern und insbesondere bei Säuglingen noch immer erschreckend hoch!

Ein wirksames Chemotherapeutikum gegen die tödliche Krankheit ist also äußerst erwünscht. Seine Wirkung hat sich dabei sowohl auf den Entzündungsherd in den Hirnhäuten als auf den bakterienhaltigen Liquor zu erstrecken. Die Entleerung dieses Bakterienbrutraumes durch häufige und ausgiebige Lunktionen und Nachfüllung von Liquor ist selbstverständliche Voraussetzung auch für jede chemotherapeutische Behandlung der Meningitis. Steiner hat auf Grund seiner Studien über die Übergangsfähigkeit von Sulfonamiden in den Liquor darauf hingewiesen, daß keine gesetzmäßige Beziehung zwischen Blut- und Liquorkonzentration besteht, etwa so, daß der Liquorwert 50—70% der Blutkonzentration betrage. Die Konzentration des Liquors ist bis zu einem gewissen Grad unabhängig von der verabreichten Dosis und von der Blutkonzentration. Die Größe der Permeabilität ist auch nicht gebunden an die Eiweißrößen des Liquors, vielmehr ergeben sich starke individuelle Schwankungen. Eine gute Übergangsfähigkeit in den Liquor zeigt die Prontosil, sowie das Eulysin; dagegen ergibt Uron ausgesprochen schlechte Liquorwerte. Hervorzuheben ist ferner, daß der klinische Erfolg durchaus nicht parallel mit der Liquorkonzentration steht.

Eine Reihe von Autoren hat über gute Wirkung von Prontosil bei Meningokokkenmeningitis berichtet als erste Zeller (1930) sowie Riecke.

Pongratz versuchte bei 3 Kindern mit epidemischer Meningitis die Wirkung der endolumbalen Seruminjektion durch hohe Gaben von Prontosil teils intramuskulär teils per os zu unterstützen. Alle 3 Kinder (17 bis 9 Jahre alt) bestanden aus. Meist wurde 8 Tage lang täglich 100 mg Prontosil intramuskulär sowie etwa 90 Tage lang 3mal täglich 1 Tablette per os gegeben.

Banks behandelte 16 ungeheure Fälle nur mit P A, 12 davon erholten sich rasch, während bei alleiniger S A Behandlung von 38 Fällen die Letalität 56% betrug. 1939 hat derselbe über 61 Fälle eingehend berichtet. Murax beschrieb eine Epidemie im französischen Nigeria 1917 bis 1918 bei welcher 271 Fälle nur mit P A behandelt wurden, obwohl es sich um schlecht ernährte und schlecht verpflegte Menschen handelte, starben nur 9 = 10,7%. Die Letalität betrug zu dieser Zeit unter 80% Fällen, wonach 64,6 starben, rund 70%. Verabreicht wurde ein Sulfanilamidpräparat, Wap, Halstein (Baltimore) auch bei 368 Kranken in USA unter Serumbehandlung. 19% Letalität bei 34 mit P A und Serum behandelten, 23,5% und bei 7 nur mit S A behandelten Fällen von Meningokokkenmeningitis eine Letalität von 1,2%. Der Liquor wurde viel rascher steril, meist konnte auch die Anzahl der Lumbalpunktionen

- Mayr Zeitschr f ärztl Fortbl 1941 358
 Mergelsberg Dtsch Militärarzt 1939 37.
 Michie und Webster Lancet 1938 II 373
 Miescher Schweiz med Wschr 1940 37 621 891
 Miescher Dermat Wschr 114 1 (1942) Schweiz med Wschr 1943 6
 Morschhäuser D D Mil Arzt 1942 318
 Mulzer und Hopf Med Klin 1938 II 1580
 Nagell Arch Kinderheilk 118 133 (1939)
 Opitz Med Klin 1940 151
 Orgain Zit bei Long und Bliss The clinical use of Sulfanilamide
 The Macmillan Medical Monographs New York 1939
 Pillard Wien klin Wschr 1940 806
 Rein und Tibbets Amer J Ophthalm 12 1071 (1939)
 Schelling Med Klin 1943 528
 Schmidt G Dermat Wschr 1941 379
 Schober und Tappeiner (Wien) Münch med Wschr 1940 II 1449
 Schreiner K. und V Scheiner Wien klin Wschr 1941 Nr 21
 Schreus Med Welt 1940 1061
 Schubert Med Welt 1940 1037 Ther d Gegenw 1941 II
 Schuermann Med Klin 1943 215
 Schuermann Med Klin 1943 647
 Schultze Dtsch med Wschr 1938 II 1047
 Segitz Med Welt 1941 316
 v Sirany Med Klin 1940 Nr 50 1941 843
 v Slyke und Mitarbeiter J amer med Assoc 116 276 (1941)
 Thiers und Blanc Zit bei Grütz und Kroemer
 Toegel Münch med Wschr 1939 II 1659
 Touraine und Meslin Zit bei Wurm Dtsch med Wschr 1940 74
 Wagner Dtsch med Wschr 1943 409
 Wawersig Der deutsche Militärarzt 1944 S 59
 Witt van de W Dtsch med Wschr 1930 II 1379

VI Infektionen durch Meningokokken,

Die Erkrankungsfälle an epidemischer Meningitis nehmen in Deutschland in den letzten Jahren dauernd zu, obwohl ausgesprochene größere Epidemien nicht beobachtet sind. Auch durch Serumbehandlung ist die Letalität nicht in der wünschenswerten Weise gesenkt worden. Bei Einführung des Meningokokkenserums während der großen oberschlesischen Epidemie schien es als ob das selbe außerordentlich wirksam sei. Jochmann berichtete seinerzeit über einen Abfall der Sterblichkeit von 70—80% auf 27%. Kurzlich hat Löffler in zahlreichen Statistiken des In- und Auslandes dargetan, daß die Letalität der Meningokokkenmeningitis in den letzten Jahren trotz ausgiebigster Serumbehandlung noch unverändert hoch geblieben ist, nämlich um rund 50%. Duzar teilte aus Ungarn mit, daß dort jahrzehntelang epidemische Genickstarre nur selten etwa 1 Fall auf 100 000 Einwohner, beobachtet wurde. 1939 stieg die Erkrankungsziffer auf mehr als das Zehnfache und 1940 noch weit höher an 90%.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß mit Prontosil im allgemeinen per os verabreicht, zwar in einer Reihe von Beobachtungen Erfolge gesehen wurden, daß aber ein schlagender Einfluß auf die Infektion etwa mit rascherem Freiwerden des Liquors von Erregern und raschem Umschwung des Krankheitsbildes seltener vorkommt.

Besonders in U.S.A. und Frankreich ist die Behandlung mit Sulfamid oder „1162 F“ was unserem Prontosil entspricht teils per os teils intralumbal ausgedehnt zur Anwendung gekommen. Vor allem für die schweren Fälle empfohlen Worms, Célice Lelong und Tétréau sofortige Verabreichung einer massiven Dosis 1 A in kurzen Zwischenräumen und 20 ccm einer 0,85%igen P.A. Lösung intralumbal nach Ablassen einer entsprechenden Menge Liquors. Es sollen am ersten Tage möglichst 10—12 g insgesamt etwa 30 g P.A. verabreicht werden. Schwache Dosis und unwirksam und rufen lange gegeben nur sulfamidresistente Formen hervor. May und Mitarbeiter wiesen nachdrücklich darauf hin wie richtig es sei eine energische Initialbehandlung einzuleiten d. h. sofort eine hohe Konzentration im Liquor zu erreichen. Man solle sich also nicht scheuen am ersten Tag in 12stündigem Abstand 2 mal zu lumbalpunktieren und jedesmal 20 ccm der obengenannten Lösung zu injizieren. Vielleicht sind die Militärstatistiken über Behandlung der epidemischen Meningitis mit S.A. Therapie deswegen besonders günstig weil hierbei die S.A. Therapie besonders frühzeitig einsetzt. Auch Wagner (Leipzig) konnte mit dieser Behandlung von 14 Kindern 11 retten. Ich selbst habe keine persönliche Erfahrung über die Verabreichung von P.A. würde aber auch nur in sehr schweren Fällen davon Gebrauch machen. Jedenfalls sollte man die intralumbale Anwendung auf schwerste Meningitisfälle beschränken, bei der Meningitis epidemica scheint sie fast stets überflüssig zu sein. Bei Streptokokkeninfektionen können jedoch Fälle auftreten, in denen die intralumbale Anwendung notwendig wird und lebensrettend wird (Tonndorf). Auf jeden Fall aber dürfen für die intralumbale Injektion nur gut verträgliche neutrale Sulfonamidlösungen wie Prontosil solubile Tibatin Globucid, Albucid Anwendung finden, niemals die alkalisch reagierenden Lösungen von Sulfapyridin (Eubasin) oder Sulfathiazol (Eleudron Cibazol).

Die Erfolge mit Ultron waren noch nicht ganz befriedigend.

Oetken (Oldenburg) sah zwar bei 2 Fällen schwerster Meningokokken meningitis nach dem zweiten bzw. ersten Ultronstoß „überraschende Heilung“ doch ist die Krankheitsdauer des ersten Falles 60 Tage des zweiten Falles 15—20 Tage — immerhin eine Zeitspanne bei der nicht mehr von einer plötzlichen Heilwirkung gesprochen werden kann. Meyer (Berlin) sah ebenfalls 2 Kranke mit Meningitis ausheilen, der erste erhielt gleichzeitig Urotropin

verringert werden. Das Präparat soll überwiegend peroral gegeben werden bei bewußtlosen Kranken mit Hilfe der Nasensonde.

Steinmaurer (Wien) behandelte 27 Fälle mit intralumbaler Injektion von Serum und gleichzeitig Protosil außerdem mit Lumbalpunktionen, bei welchen möglichst viel Liquor abgelassen und durch eine 0,8%ige Lösung von Protosil solubile ersetzt wurde. Dazu Protosil per os. Unter 27 Fällen ergab sich eine Letalität von 11%. Letztere war in allen Altersstufen ziemlich gleich auch Schwere der Erkrankung und Zeitpunkt der Aufnahme in die Klinik waren nicht ausschlaggebend. Hoppe hatte bei 39 Kindern mit Protalbum per os ebenfalls ein günstiges Ergebnis. 31 wurden geheilt von 12 Säuglingen 9 Auffällig war meist der rasche Rückgang des Liquorbefundes und die Besserung des Allgemeinbefindens, doch kam es in manchen Fällen trotz Protosil zu Verschlechterung des Liquorbefundes. Zu gleicher Zeit wurde allerdings in Berlin eine ungewöhnlich große Zahl leicht verlaufender Erkrankungen an epidemischer Meningitis beobachtet, wie überhaupt bei dieser Krankheit die Schwere der Erkrankung in den einzelnen Jahren außerordentlich schwankt und z. B. die Letalität von 1936—1939 zwischen 45, 38, 25 und 26% wechselte.

Cammerer (Kinderklinik Köln) behandelte 27 Fälle neben Lumbalpunktionen und Bluttransfusion mit Protalbum täglich 3—8 Tabletten zu 0,3 g. Kinder starben wenige Stunden nach der Aufnahme, es bleiben übrig 9 Fälle, 9 Säuglinge und 16 Kinder über 1 Jahr. Ausgesprochen günstig verliefen 5 Fälle gestorben sind 8 = 32%. Der Erfolg war also nicht sehr erheblich.

Roche und Sweeney (Dublin) behandelten 1935—1936 insgesamt 84 Fälle mit täglicher Lumbalpunktion und Seruminjektion intralumbal und intramuskular. 7% starben hauptsächlich Säuglinge und Kleinkinder. 1937 bis September 1938 wurden 56 Kranke ebenso behandelt unter Zusatz von Protosil in großen Mengen per os und intramuskulär. Die Mortalität fiel auf 5% seit Oktober 1938 wird neben Serum Sulfapyridin verabreicht. Von 10 Fällen starb nur einer!

Sprockhoff (Königsberg) hatte bei 15 mit Protosilstößen behandelten Fällen nur 2 verloren. Ein Kind bekam Hydrozephalus, 12 konnten geheilt entlassen werden. Bei Erbrechen oder starker Benommenheit erhielten die Patienten statt der sonst üblichen Dosis von 3 mal 1 bis 3 mal 2 Tabletten (je nach Alter) die doppelte Dosis als Zäpfchen. Eine schlagartige Wirkung, so daß schon in den ersten Tagen sich unter Protosil das Krankheitsbild besserte war nicht zu beobachten. Es kam vielmehr in den ersten Tagen der Protosilverabreichung noch zur volleren Entwicklung der Krankheit mit Verschlechterung des Allgemeinzustandes und erst später zur Besserung des Liquorbefundes.

Nach Greßner (Topolcany) zeigt Behandlung mit polyvalentem Serum mit Autoliquor oder mit S.A. Präparaten (Dipron Protosil) annähernd gleiche Ergebnisse. Durch kombinierte Therapie (Autoliquor Serum Dipron Protosil) gelang es ihm bei 43 Fällen die Sterblichkeit auf 11,6% gegenüber 33,3% bei ausschließlicher Serumtherapie herabzudrücken.

Die Ergebnisse die Maeker aus unserer Kinderabteilung anführt, ergeben keine besonders günstige Wirkung des Protosil. Von 9 vorwiegend schweren Fällen starben 5. Die Behandlungszeit war lange genug, daß sich die kombinierte Therapie mit Protosil und Serum hätte auswirken können.

Gebauer und Rating (Breslau) gaben eine Übersicht über die Meningitisbehandlung mit den einzelnen Sulfonamiden. Nach ihrer Erfahrung hat intralumbale und subokzipitale Protosilbehandlung im allgemeinen versagt, während Eubasinum sofort wirkte.

Eine Reihe von günstigen Resultaten mit Albucidbehandlung ist im letzten Jahr publiziert worden. Kirchner der schon früher bei 18 Erwachsenen und 12 Kleinkindern nur einen Todesfall hatte teilt jetzt Erfahrungen bei 30 Erwachsenen und 22 Kleinkindern unter 3 Jahren mit. Die Letalität bei diesen 52 Fällen betrug 10%, von den 22 Kleinkindern starben nur 3 Erwachsene erhielten 3mal täglich 2 Tabletten per os und 2mal 5 ccm i. v. oder i. m. für je 7 Tage am 2. Tage wurden 2 ccm Albucidlösung zusammen mit 10–20 ccm physiologischer Kochsalzlösung intralumbal verabreicht an den anderen Tagen 0.4–0.6 ccm intralumbal. In gesamt wurden durchschnittlich 43,5 g Albucid gleichzeitig teils i. v. teils i. l., teils per os zugeführt und gut vertragen. Manchmal traten nach 1 ccm Albucidlösung intralumbal zugeführt, Schmerzen in der Kreuzbeinegend ausstrahlend in beide Nervi ischiadici auf.

Boeneke (Hamburg) berichtet von 44 mit Serum behandelten Kindern 14 Heilungen (31,8%) von 20 mit Serum und Protosil behandelten Kindern 14 Heilungen (80%) und von 16 mit Serum und Albucid behandelten Kindern 26 Heilungen = 100% ohne Nebenwirkungen. Er erklärt die kombinierte Behandlung mit Serum und Albucid zur Zeit als die Methode der Wahl. Auch Gietz (Jena) empfiehlt die kombinierte Behandlung der Meningitis mit Serum und Albucid, die zunächst intralumbal zugeführt werden dann noch 4–8 Tage lang täglich 5–10 ccm Albucid i. v. schließlich noch 3 Tage lang 3mal 2 Tabletten per os. Mit wenigen Ausnahmen wurde nur einmal lumbalpunktiert.

Vußbaumer (Klagenfurt) verabreichte 16 Fällen täglich 3 g Albucid (10 ccm) intramuskulär außerdem eine Lumbalpunktion mit 3/iger Albucidlösung. Die Behandlung dauerte 7–14 Tage in gesamt wurden 40–80 ccm Albucid zugeführt. Meist erfolgte schlagartige Besserung am 3.–5. Behandlungstag. Von Nebenerscheinungen wurde einmal ein tetanischer Krampf 10 Minuten lang dauernd, nach Albucid i. l. beobachtet. Von 16 Fällen heilten 14 ohne Pest Symptome aus einer mit Hydrocephalus einer mit Okulomotorius Lähmung. Auch Edith Frindte (Breslau) sah nach großen Dosen Albucid i. l. nur ganz kurze dauernde Krämpfe ohne ernste Schädigungen. 14 Fälle (Kinder) wurden neben hohen Dosen von Meningokokkenserum i. m. und einer Bluttransfusion mit großen Dosen von Albucid i. l., i. v. und peroral behandelt. 2 Kinder starben, 3 zogen noch in der Klinik Hörstörungen eines derselben heilte aus. Ein weiteres Kind war nach 1/2 Jahr noch völlig taub. Die Letalität betrug also beinahe 15%.

Therese Hoppe (Berlin), welche über 54 Fälle von Meningokokkenmeningitis berichtet die mit Ebasinum bzw. Albucid behandelt wurden gibt dem Albucid den Vorzug weil es unter 20 bzw. 23 Kindern ausnahmslos zur Heilung führte, es gezeichnet vertragen wurde und die Schäden zeigte während bei 2 S.P. behandelten Kindern blutiges Erbrechen bzw. Hämaturie aufgetreten war. Beide Nebenerscheinungen verschwanden übrigens schlagartig nach Absetzen des Medikaments. 4 weitere Kinder wurden nachträglich ebenfalls mit Albucid erfolgreich behandelt, darunter 2 Säuglinge ein 10-jähriger Junge mit besonders schwerem Krankheitsbild und ein 2-jähriges Mädchen mit schwerer Meningokokkenepsie, alle 4 heilten.

Crunke (Breslau) hatte 1912 unter 50 mit Albucid behandelten Kranken mit epileptischer Meningitis einen Todesfall, er gab nur Albucid anfangs i. l. und peroral, später nur i. v. und peroral Serum wurde nicht angewendet. Von Dauerschädigungen blieb nur einmal bei einem Kind nach vorübergehender Taubheit innere Schwerhörigkeit zurück.

Mark (Münster) sah bei 49 mit Albucid behandelten Kranken 92% und bei 41 mit Euba in Behandelten 87% völlig ausheilen während von 30 mit Serum und Lumbalpunktion Behandelten nur 4,7% geheilt entlassen werden konnten und 16 = 53,5% starben. Mark gab in 10 Fällen Albucid lediglich

und Meningokokkenserum, der zweite nur Uliron insgesamt 19 g. Meyer hat danach das Uliron für ein äußerst wirksames Mittel zur Behandlung der Meningitis. Einen solchen Schluß aus 2 Fällen zu ziehen ist natürlich unmöglich! Dasselbe trifft für einen geheilten Fall von Januschke und Doppel zu. Ein 14 Monate altes Mädchen mit Meningitis entfieberte sofort und schlief nach gleichzeitiger Verabreichung von Uliron (3 Tage 6 Tabletten) und Meningokokkenserum. Von Gehrt wurde zunächst eine Heilung beschrieben bei einem 3½ Monate alten Säugling. Heilung trat ein nach dem 4. Ulironstoß insgesamt 36 g Uliron innerhalb von 3 Wochen nach der Klinikaufnahme. Später berichtete Gehrt von 19 ausschließlich chemotherapeutisch mit Uliron Präparaten besonders Uliron C behandelten Meningitisfällen. Es starben nur drei. Gegenüber der besonders bei Kindern hohen Letalität also ein erheblicher Fortschritt.

Schaefer (Köln) berichtete kritisch über Ulironbehandlung von 16 Kindern im Alter von 2 Monaten bis 3 Jahren. Es starben 9 = 56,25% von den 8 Säuglingen starben 5 = 62,5%. Die zuerst behandelten 5 Kinder konnten sämtlich geheilt entlassen werden. Dieser Anfangserfolg hielt aber nicht an. Es zeigt sich, wie vorsichtig Erfolge aus kleinen Statistiken zu beurteilen sind! Aus derselben Klinik hatte Kleinschmidt 50 mit Serum behandelten Fällen 32 ohne Serum behandelte Fälle gegenübergestellt und fand die gleich hohe Letalität bei beiden Gruppen von fast 60% (nahe dieselbe Zahl, die auch Schaefer erzielt hatte!).

Horst und Paul empfahlen neben entlastender Punktion und Serum in mittleren Dosen kräftige Ulironstöße. Bei Säuglingen 3 Tage lang täglich 4 Tabletten Uliron, bei Kindern täglich 3mal 3 bis 3mal 4 Tabletten und bei Erwachsenen täglich 3mal 5 Tabletten 3 Tage lang, nach 3 Tagen Pause wurden die Stöße bis zu 3mal wiederholt. Während 1930—38 von 30 Fällen unter Serumbehandlung 20 starben (66,6%), ergab sich bei 16 so behandelten Kranken eine Sterblichkeit von 18,7% (von 4 Säuglingen starben 2, außerdem ein 54-jähriger Kranker).

Bei einer 57-jährigen Frau mit schwerer Meningitis epidemica (bei Saeler als Fall 2 beschrieben) sahen wir Meningokokkenserum am 2. und 3. Krankheitstag sowie Uliron (vom 3. bis 8. Krankheitstag 18 g) ohne Wirkung, dagegen frappe Heilung durch Eubasinum, welches vom 14.—18. Krankheitstag (insgesamt 20 g) gegeben wurde. Schon am 15. Krankheitstag entfieberte die Patientin, wurde klar, ebenso der Liquor, dessen Kultur nun negatives Resultat gab, auch die Zellzahl ging sehr schnell zurück. Nach weiteren 8 Tagen war klinische Heilung ohne Defekt erreicht!

Über Albucidbehandlung der Meningokokkenmeningitis liegen eine Reihe von Mitteilungen vor. Hager (München) sah in 2 Fällen sehr guten Erfolg (allerdings war gleichzeitig auch Serum verabreicht worden) eben so Schittenhelm. Fröhlich bemerkte in Hannover 1939 gehäuftes Auftreten von epidemischer Meningitis. In den letzten 5 Monaten 27 Fälle, ebensoviel wie bis dahin innerhalb von 2½ Jahren gezählt worden waren. In 23 Fällen gab er neben der üblichen Serumtherapie (40—60 ccm) 7 Tage lang 3mal 2 Tabletten Albucid später auch mehrfach Albucid intravenös. Unter 7 Todesfällen handelte es sich 6mal um Säuglinge und Kleinkinder unter 2 Jahren. Bei reiner Serumbehandlung hatte die Mortalität 52% betragen.

spät kommen. Als besonderen Vorteil registriert Hüttenbain die Möglichkeit, durch Einführung der Eubasinbehandlung die Zahl der Lumbalpunktionen wesentlich verringern zu können, auch Liquorabklärung, Bluttransfusion, intralumbale Serum- oder Eubasinanwendung sei durch Eubasin ganz oder fast überflüssig geworden. Sackes hebt bei seinen Fällen mit Recht die ungewöhnliche Schnelligkeit der Besserung hervor. Ich habe diese Fälle größtenteils selbst behandelt bzw. gesehen und war immer wieder überrascht, wie schnell sich Temperatur und Allgemeinbefinden nach Eubasinum besserten. Der Nachweis von Meningokokken im Liquor gelang mir schon nach 24 Stunden weder kulturell noch im Ausstrich.

Aus einer Arbeit von Sackes entnehme ich die folgende von mir auf Grund der letzten Veröffentlichungen ergänzte Tabelle über Anwendung und Wirkung der S.A. Derivate bei der Meningokokkenmeningitis.

Mit S.P. behandelt	70	Fälle	Letalität	5%
Albucid behandelt	196			100%
„ Prontosil behandelt	449			190%
„ Uliron behandelt	55			270%

Natürlich ist diese statistische Zusammenstellung stark anfechtbar, weil das Zusammenzählen der einzelnen Fälle keine Rücksicht auf Alter, Schwere der Erkrankung, Art der Behandlung, gleichzeitige Verabreichung von Serum u. a. m. nimmt. Bei 2400 S.A. behandelten Meningitisfällen, über die Beeson aus England berichtet, betrug die Sterblichkeit in der Sulfapyridin-Gruppe 97,1%, in der Prontosil-Gruppe hingegen nur 7,78% und in der Sulfathiazol-Gruppe sogar nur 5,26%.

Die Erfahrungen der Kinderärzte auf ihrer Tagung in Wien, September 1940 mitgeteilt, sind durchweg ausgezeichnet. Fancioni (Zürich) bezeichnete es sogar als einen Kunstfehler, wenn man bei Pneumonie und Meningokokkenmeningitis nicht S.P. (Eubasin) gibt.

Keller hat im Juni 1941 in der Medizinischen Gesellschaft Leipzig die chemotherapeutischen Erfolge bei Meningitis mitgeteilt. 1923–1933 wurden 59 Fälle behandelt, davon kamen 24 zum Exitus. 1938 wurde Behandlung mit S.A. eingeführt. Im gleichen Zeitraum wurden aber 20 Fälle ohne S.A. Präparate behandelt, 9 derselben starben. Die Letalität beträgt somit ohne S.A. 41%. Mit S.A. wurden insgesamt 67 Kranke behandelt, davon 10 mit Prontosil, 21 mit Albucid, 11 mit S.P., 23 mit S.P. + Liquor spülen. Von diesen kamen 6 ad exitum, so daß die Letalität 89% beträgt. Prontosil änderte den klinischen Verlauf wenig. Albucid und S.P. verkürzen die Fieberperiode auf etwa die Hälfte nach 4–6 Tagen tritt in der Regel ein Leukozytensturz im Liquor auf, nach 10–14 Tagen ist praktisch eine klinische Heilung erzielt. In schweren Fällen sollte auf Kombination der S.A. Therapie mit Serumbehandlung und Liquorspülungen nicht verzichtet werden.

Kottlers (Kottbus) behandelte von 30 Kranken mit epidemischer Meningitis (6 Säuglinge, 8 kleine, 14 ältere Kinder, 14–25 Jahre) 91 nur mit

kationen vermehrt einstellen, weil eben eine große Zahl von Fällen am Leben bleibt

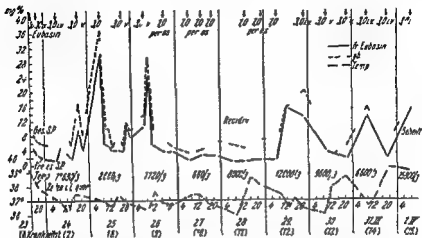


Abb 3 Konzentration des SP im Blut bei 30-jährigem Arbeiter mit schwerer Meningokokkenmeningitis Rezidiv am 11 Krankheitstag Heilung

■ P wirkt offenbar auf Gruppe I wie Gruppe II der Meningokokken gleichmäßig gut ein Goeters fand 1939 bei 12 schweren Formen von Genickstarre im Kindesalter Typ I in 9 Fällen Typ II in 3 Fällen 1940 verwischten sich aber die Unterschiede und Typ I schien an Bösartigkeit verloren zu haben Rathery und Mitarbeiter hatten 1940 in Paris unter 61 Fällen 60 durch Meningococcus A und nur einen durch Typ B bedingt 11 der Fälle waren sehr schwer perakut und komatos, 14 Fälle akut schwer, mit Krämpfen und Delirien 30 mittelschwer und nur 6 ambulant Sie gaben zum Teil Sulfa pyridin peroral allein oder auch gleichzeitig „1162 F“ also PA intralumbal Als aktivstes Mittel erwies sich SP an zweiter Stelle PA Serum an dritter Stelle

Bei Verdacht auf Meningitis soll sofort lumbalpunktiert und der Liquor umgehend in Ausstrich und Kultur auf Erreger untersucht werden später ist das Resultat wenn auch nur kurze Zeit ein SA Derivat verabreicht wurde nicht mehr sicher Inzwischen aber kann noch vor bakteriologischer Sicherstellung der Diagnose schon SP verabreicht werden Wie erwähnt geben wir, wenn irgend möglich SP peroral, sonst rektal i m oder i v daneben als Unterstützung Vitamin C und B₁ per iniektionem

Daß es auch bei Meningokokkenmeningitis gegen SA völlig resistente Fälle gibt mag der nachfolgend geschilderte Fall dartun

erlaubt, daß das Serum eben besonders bei den schweren Fällen gegeben wurde

Intralumbale Zufuhr von SP mochte ich aufs *dringendste wider raten* Mehrfach sind danach sehr unerfreuliche Schädigungen aufgetreten Nedelmann und Schafer sahen nach 11 Applikation Lähmung des linken Beines, Arlt beobachtete bei der Obduktion eines 31/2-jährigen Knaben, der SP 11 erhalten hatte, die Hirnbasis, Dura und Rückenmark wie von feinstem Staubzucker bestäubt, dagegen die Konvexität, wo die stärksten entzündlichen Veränderungen bestanden, frei Es handelte sich um Ausfällung von SP Kristallen aus dem Liquor Auch Magerl warnt vor der 11 Injektion von Sulfonamiden überhaupt wegen der Gefahren schwerer neurotoxischer Schädigungen, ebenso Storrang und Duensing Weiteres s unter Nebenwirkungen Abschnitt XVIII

Eine erfolgreiche Behandlung der Men *meningitis* besteht zur Zeit in möglichst frühzeitiger Diagnose der Erkrankung, in regelmäßig wiederholtem Ablassen des infizierten Liquors, Einblasung von Luft und frühzeitiger Verabreichung von SP (Eubasinum) in genügenden Dosen, z B 4mal 2 Tabletten täglich, insgesamt 15—20—25 g in 4 bis 5 Tagen peroral, evtl durch Sonde, intravenös oder als Einlauf Ob nebenbei auch noch Serum intramuskulär zur Unterstützung gehen werden soll, ist fraglich, jedenfalls soll das Serum nicht intralumbal zugeführt werden

Ein von Strauch (Halle) mitgeteilter Fall betrifft einen 38-jährigen Mann welcher am 11 Krankheitstag wegen Verdachts auf Pneumonie 3mal täglich 1g Eubasinum erhielt Trotzdem traten am 7 Krankheitstage meningitische Erscheinungen auf der trübe Liquor enthielt kulturell Meningokokken Nach 3maliger Injektion von Meningokokkenserum 1 m Besserung und Heilung Zweifellos war die verabreichte Dosis Eubasinum zu klein

Abb 3 zeigt den Gehalt des Blutes an gebundenem und freiem SP bei einer schweren Meningokokkenmeningitis, welche teils intravenös teils peroral Eubasin erhielt Am 11 Tag erfolgte ein Rezidiv viel leicht, weil die per os zugeführten Mengen von SP zu gering waren Der Liquorspiegel bewegte sich dauernd zwischen 4 und 5 mg% und war kurz vor dem Rezidiv auf 3 mg% abgefallen

Je früher die SP Behandlung der epidemischen Meningitis einsetzt, um so sicherer ist der Erfolg, um so geringer ist die Zahl der Komplikationen Wir sahen unter unseren 85 Fällen nur 2mal leichten Hydrozephalus ohne und 2mal mäßigen Hydrozephalus mit geringen psychosomatischen Folgen Allerdings 3mal eine doppelseitige völlige Innenohrtaubheit Es ist aber dabei zu bedenken, daß von diesen defekt geheilten Fällen ein großer Teil ohne Chemotherapie überhaupt gestorben wäre Ähnlich wie bei Diphtherie unter Serumbehandlung müssen sich bei erfolgreicher Chemotherapie eigentlich die Kompl

wenn Fieberfreiheit nicht erfolgt, muß die Dosis beträchtlich erhöht werden

Ob S Th ebenso prompt wie S P in den Liquor übergeht, erscheint noch nicht endgültig sicher die verabreichten Dosen müssen jeden falls höher gewählt werden

Mit Sulfidin dem russischen Sulfapyridin, konnte Speranski (Moskau) alle 23 damit behandelten Kinder bis zu 2 Jahren nicht nur am Leben erhalten, sondern auch ohne Resterscheinungen entlassen Die Temperatur pflegte am 2 oder 3 Tag abzufallen.

Mit Ultraseptyl-Chinoin einem 2 (p Aminobenzolsulfamido)4 methylthiazol behandelte Telegdi (Budapest) 45 Fälle, darunter 2 Säuglinge (10—12 Tabletten täglich etwa 6—15 Tage lang) und sah dabei günstigen Verlauf, keine schweren Komplikationen und abgekürzte Krankheitsdauer, durchschnittlich 11 Tage während früher mit Serum 25 Tage nötig waren

„Dolmina“, ein S P Präparat, dem eine Bernsteinsäuregruppe angelagert wurde, wodurch es angeblich vollkommen ungiftig geworden sein soll, hat Wokurek (Brünn) bei 17 über 1 Jahr alten Kindern mit gutem Erfolg angewandt 2 Todesfälle, wovon einer hyperakut nach 2½ Stunden ein anderer später zu Hause starb und 3mal schwerhörigkeit Bei 4 Säuglingen von 1—11 Monaten kein Erfolg alle starben.

Fast alle Berichte der letzten Zeit (Hodes und Strong, Hesse mann, Roux und Chev6, Cushing Fairbrother, Williams, Duaneis, Widemann I Bauer Aaronsen, Dingle und Mitarbeiter hatten mit S P S Th zum Teil auch mit Diazin ausgezeichnete Ergebnisse Nach den Erfahrungen von Hodes und Strong waren S Th und Sulfapyrimidin bei Meningokokken Meningitis wirksamer als P A Sie verabreichten Erwachsenen eine tägliche Dosis von 4—6 g Kindern 0.1 g/kg und zwar P A, S P, S Th oder Sulfapyrimidin (Sulfadiazin) Die Konzentration der Sulfonamide im Liquor betrug meist $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{3}$ der im Blut erreichten Konzentration, am niedrigsten war die Liquorkonzentration bei S Th trotzdem war das Präparat wirksam Von P A waren Blutkonzentrationen von 10—15 mg%, erforderlich, von Sulfapyrimidin 8—12 mg% von S Th 6—10 mg%, schwere Fälle brauchen mehr Über den dramatischen Abfall der Sterblichkeit an Meningokokkenmeningitis in England durch die Chemotherapie mit den Sulfonamiden berichtet Jubb

Für alle postmeningitischen Komplikationen (nachsichelnde Entzündung Hydrocephalus internus) empfiehlt Kugelmeier die Behandlung mit Pyriferinjektionen.

Nach meiner persönlichen Überzeugung ist die sofortige Verabreichung massiver Dosen von S P per os in fast allen Fällen geeignet, eine epidemische Meningitis sofort zum Stillstand und weiterhin zur

Alfred 15-jähriger Lehrling 6 8—11 8 1942 hat am Abend zuvor unreife Birnen und Eis gegessen nachts Kopfschmerzen und Erbrechen, seit morgens 5 Uhr sehr unruhig Erkrankungen in der Umgebung nicht bekannt.

Mit deutlichen Erscheinungen einer Meningitis aufgenommen geringes Fieber, kein Hautausschlag, Liquor trübe erhöhter Druck Pandy Nonne positiv enthält Meningokokken Täglich Lumbalpunktion Liquor bleibt bis zum Schluß trübe, obwohl am 1 Behandlungstag schon 20 ccm Eubasin i. v. und 40 ccm i. m. gegeben wurde Am 2 Tag insgesamt 10,0 ccm Eubasin i. m., am 3 Tag 70 ccm am 4 Tag 60 ccm ebenso am 5 Einmal wurde auch 1,5 ccm Albucid intralumbal injiziert — alles ohne Erfolg Ebenso Vitamin B und C wie 50%ige Dextroselösung i. v. Am 6 Krankheitstag unter zunehmender Somnolenz Exitus

Obduktion geringgradige eitrige Leptomeningitis ziemlich ausgedehnte jedoch geringgradige frische subdurale Blutungen über beiden Großhirnhemisphären sowie besonders an der Schädelbasis Hyperämie des Gehirns und seiner Häute Mäßig lipoidreiche Nebennieren Mikroskopisch weiche Hirnhäute in mäßigem Grade eitrig infiltriert starkes Ödem der Hirnhäute Gehirns substanz o. B. kein Anhalt für Encephalitis beträchtliche Hyperämie

In diesem Falle hatte vielleicht eine energische Serumbehandlung Erfolg gehabt, wie dies Simon (Heidelberg) bei einem 8-jährigen Mädchen beobachtete, hier versagte das Eubasin, während nach Einspritzung von 175 ccm gruppengleichen Serums von einem Spender, der in der 3 Woche der Genesung nach Meningokokkenmeningitis stand, schlagartig Besserung innerhalb weniger Stunden eintritt

Nach Weersma beeinflusst gleichzeitige Serumbehandlung (neben SP) den Verlauf nicht günstig, im Gegenteil verzögert die Serumkrankheit die endgültige klinische Heilung (siehe auch Jubb) Andererseits versuchte kürzlich J. v. Rieben nachzuweisen, daß bei der Serumbehandlung der epidemischen Meningitis die Serumkrankheit allein ebenso günstig wirken kann wie die spezifischen Schutzstoffe Von Kindern, die nicht mit Serumexanthem reagierten, starben alle, von 21 Kindern, die Serumkrankheit durchmachten, nur 4

Neben Eubasin und Bluttransfusionen behandelte Andreeff 15 Kinder mit epidemischer Meningitis gleichzeitig noch mit Diphtherie-Hamamelserum in Mengen von 30—100 ccm am möglichst ein Serumexanthem auszulösen wo durch nach Mader ein günstiger Einfluß auf den Verlauf der epidemischen Meningitis ausgelöst werden soll

Neuerdings hat sich Sulfathiazol (S Th) ebenfalls als wirksam erwiesen S Th, hergestellt von Foscinder und Walter sowie unabhängig davon von Lott und Bergeim 1939 wurde 1940 als 'Ciba 3714', dann als Cibazol in der Schweiz und in Deutschland unter dem Namen Eleudron[®] hergestellt Gsell bezeichnet die Wirkung von S Th bei Meningokokkenkrankungen auf Grund von 7 Fällen von Men epidemica als elektiv rasches Verschwinden der Meningokokken aus dem Liquor Auflösung des letzteren Auch Pulver teilte 23 Fälle geheilter Men epidemica mit er gab in 4—7 Tagen 12—20 g Bei Auftreten von Komplikationen oder

Mann, der bis dahin 30 Tage lang gefiebert hatte, schon nach der ersten Dosis Sulfapyridin dauernde Entfieberung und Heilung. Es ist allerdings daran zu erinnern, daß manche Fälle von chronischer Meningokokkensepsis auch spontan entfiebern und ausheilen können. Schittenhelm (München) hatte mit Albucid bei Meningokokkensepsis Erfolg.

Balen sah 5 Jahre nach epidemischer Meningitis ein Rezidiv als chronische Form der Meningokokkensepsis mit Muskel- und Gelenkschmerzen, hamorrhagischen Eruptionen auf der Haut und intermittierendem Fieber. SP war auch in diesem Fall in hoher Dosis (6—9 Tabletten täglich) erfolgreich. Gregory und Mitarbeiter sahen bei einer kleinen Epidemie auf Rhode Island bei einem 20jährigen mit Antiserum Behandelten 12 Tage später eine Meningokokkämie sich entwickeln. Der Fall heilte nach langer Behandlung mit Serum, Vakzine und schließlich S.A. aus. Die Verff. hatten bei 43 Fällen mit Antimeningokokkenserum eine Sterblichkeit von 41,8% und bei 35 mit Meningokokkenantitoxin Behandelten 42,4%. Eine Gruppe von 29 Fällen erhielt nur Sulfanilamid; die Sterblichkeit dieser Gruppe war 17,2%, dabei keine Komplikationen.

Die chronische Meningokokkenseptikämie ist sicher viel häufiger als allgemein angenommen wird; sie wird oft übersehen und für Gelenkrheumatismus, Grippe, Erythema nodosum, im Felde auch wohl für Schützengrabenfieber (Fünftagesfieber) gehalten. Stott und Copeman sahen beim britischen Expeditionskorps während einer Epidemie von epidemischer Meningitis innerhalb 9 Wochen 17 solche Fälle. Das klinische Bild wurde neben plötzlichem Beginn mit Schüttelfrost, Kopfschmerzen und starken wandernden Gelenk- und Muskelschmerzen nach einigen Tagen beherrscht von dem charakteristischen Hautausschlag: Flecken, Knötchen, Petechien. Meningitische Erscheinungen fehlen dabei; das Fieber kann unbeeinflusst Wochen oder Monate andauern. Hauptkomplikation ist Meningitis und infektiöse Endokarditis. Behandlung mit SP per os führt eine oft dramatische Heilung herbei. Innerhalb 24 Stunden waren 15 so behandelte Kranke von Stott und Copeman praktisch geheilt.

Sperandio (Wien) hat kürzlich über einen geheilten Fall von Meningokokkenmeningitis und sepsis berichtet.

Der 5monatige Säugling zeigte hämorrhagisches Exanthem aller Extremitäten, des Gesichtes und des Stammes. Der trübe Liquor ergab kulturell Meningokokken. Es wurde sofort Cibazol 9mal täglich $\frac{1}{2}$ Ampulle 3 Tage lang, dann 1mal täglich $\frac{1}{4}$ Ampulle bis zum 8. Tag insgesamt $5\frac{1}{2}$ g Cibazol eingespritzt.

Auch Duzar weist auf diese schweren toxischen Fälle bei Kindern hin, deren klinischer Verlauf und Sektionsbefund oft völlig identisch mit dem *Waterhouse-Friderichsen-Syndrom* war. Von 7 solchen Kindern konnte er 2 durch 1 v. Injektion von Pommin dem ungarischen

Ausheilung zu bringen. Man muß allerdings zugeben, daß es vereinzelt Fälle gibt, bei welchen die SP-Behandlung — auch richtig, in genügend großen Stößen verabreicht — versagt, während die Serumbehandlung hierbei gelegentlich noch lebensrettend wirken kann. Rathery und Mitarbeiter konnten z. B. von 11 solchen Fällen 9 retten, Martin und Mitarbeiter mußten bei 2 schweren Rückfällen von Meningitis nach SP-Behandlung noch Serum verabreichen bis völlige Heilung erfolgte, auch Gournay und Molitor erwähnen einen solchen Fall. Wenn eine epidemische Meningitis innerhalb 7 Tagen auf energische SA-Behandlung nicht anspricht oder wenn von vornherein ein besonders akuter, schwerer und foudroyanter Verlauf besteht, zögere man nicht mit der Verabreichung von Serum, teils i. v., teils i. m., teils i. l.

Die Umgebung von Kranken mit Zerebrospinalmeningitis kann vielleicht mit Erfolg durch Uliron C (3mal täglich 0,25 per os) oder STh (3mal täglich 0,5 g per os) geschützt werden. Dasselbe ist auch zu versuchen bei Meningokokkenausscheidern.

In der letzten Zeit mehren sich solche Mitteilungen über günstige Wirkung der SA-Verabreichung zur Verhütung von epidemischer Meningitis. Eine Bekämpfung der gesunden oder leicht katarhalisch erkrankten Meningokokkenträger ist nach Mark (Münster) aussichtsreich, sei es durch perorale Verabreichung von SP (4 Tage lang 3mal täglich 2 Tabletten) oder durch Albucid (2 Tage lang je 2mal täglich i. v. 5 ccm). Marquczy, Brumpt und Thomas verabreichten an Keimträger 1162 F (PA) peroral (3 Tage lang je 3 g, 2 Tage lang je 2 g und 3 Tage lang je 1 g, insgesamt in 8 Tagen 16 g). Die meisten dieser Keimträger konnten ihrer Arbeit nachgehen, 97% waren nach 6 Tagen keimfrei, zeigten aber nach weiteren 10 Tagen in 25% doch wieder Rückfälle. Die prophylaktische Verabreichung von PA an alle Personen in der Umgebung eines Meningitiskranken ergab nach Célice und Mitarbeiter, Lesné und Ronget recht gute Resultate. Auf solche Weise läßt sich eine Epidemie verhältnismäßig rasch und leicht eindämmen. Diese Prophylaxe scheint auch wesentlich wirksamer zu sein als z. B. die Schließung einer Schule, wobei die Krankheit erst recht durch die entlassenen Schüler Verbreitung findet. Prontalbin, SP und STh dürften nach den letzten Veröffentlichungen ungefähr gleich günstig wirken. Die orale Zufuhr kann unterstützt werden durch lokale Anwendung, z. B. Aufschnupfen von reinem Prontalbin-Pulver resp. MP-Puder in die Nase oder Gurgeln mit einer 1%igen Lösung desselben.

Allgemeininfektionen durch Meningokokken geben nach Long und Bliss mit SA-Behandlung sehr zufriedenstellende Resultate. Sie sahen in 5 Fällen von akuter Meningokokkämie ohne Zeichen von Meningitis Heilung. Auch Dimson beobachtete bei einem 20-jährigen

Mann der in diesem 55 Tage lang geschleht hatte, schon nach der ersten Dosis Sulfapyridin dauernde Entfieberung und Heilung fand, ist allerdings daran zu erinnern, daß manche Fälle von chronischer Meningokokkensepsis auch spontan entfiebern und ausheilen können. Schittenhelm (München) hatte mit Albucid bei Meningokokkensepsis Erfolg.

Balden sah 5 Jahre nach epidemischer Meningitis ein Rezidiv als chronische Form der Meningokokkensepsis mit Muskel- und Gelenkschmerzen, hämorrhagischen Eruptionen auf der Haut und intermittierendem Fieber. Es war auch in diesem Fall in hoher Dosis (4—9 Tabletten täglich) erfolgreich. Gregory und Mitarbeiter sahen bei einer kleinen Epidemie auf Rhodus Island bei einem 20-jährigen mit Antisurum Behandelten 12 Tage später eine Meningokokkeninfektion sich entwickeln. Der Fall heilte nach längerer Behandlung mit Serum Vakzine und schließlich S.A. aus. Die Verff. hatten bei 43 Fällen mit Antimeningokokkenserum eine Sterblichkeit von 41,8% und bei 30 mit Meningokokkenantitoxin Behandelten 42,1%. In der Gruppe von 20 Fällen erhielt nur Sulfanilamid die Sterblichkeit dieser Gruppe war 17,2% dabei keine Komplikationen.

Die chronische Meningokokkeninfektion ist sicher viel häufiger, als allgemein angenommen wird. Sie wird oft übersehen und für Gelenkrheumatismus, Grippe, Pythema nodosum im Felde auch wohl für Schüttelfrost, ebensicher (Fünftagesfieber) gehalten. Stott und Cooper sahen beim britischen Expeditionskorps während einer Epidemie von epidemischer Meningitis innerhalb 9 Wochen 17 solche Fälle. Das klinische Bild wurde neben plötzlichem Beginn mit Schüttelfrost, Kopfschmerzen und starken wandernden Gelenk- und Muskelschmerzen nach einigen Tagen beherrscht von dem charakteristischen Hautausschlag. Flecken, hässlichen Eruptionen. Meningitische Erscheinungen fehlten dabei. Das Fieber kann unbeeinflusst Wochen oder Monate andauern. Hauptkomplikation ist Meningitis und infektiöse Endokarditis. Behandlung mit S.P. per os führt eine oft dramatische Heilung herbei. Innerhalb 24 Stunden waren 10 von 11 behandelte Kranke von Stott und Cooper praktisch geheilt.

Sperandio (Wien) hat kürzlich über einen geheilten Fall von Meningokokkenmeningitis und sepsis berichtet.

Der 5monatige Säugling, zeigte hämorrhagischen Exanthem aller Extremitäten des Gesichtes und des Stammes. Der trübe Liquor ergab kulturell Meningokokken. Es wurde sofort Cibazol 2mal täglich $\frac{1}{2}$ Ampulle 3 Tage lang dann 1mal täglich $\frac{1}{2}$ Ampulle bis zum 8. Tag insgesamt 5½ g Cibazol eingespritzt.

Auch Duzar weist auf diese schweren toxischen Fälle bei Kindern hin, deren klinischer Verlauf und Sektionsbefund oft völlig identisch mit dem Winterhouse-Friedrichsen-Syndrom war. Von 7 solchen Kindern konnte er 2 durch 1 i. Injektion von Ronin dem unglück-

schen SP bzw von Ultraseptyl, einem STh Präparat, retten Die Blutkultur ergibt in solchen Fällen nicht immer Wachstum von Meningokokken Auch Grace und Mitarbeiter sahen im Februar 1940 dieses eigenartige Syndrom kurz hintereinander bei 3 Autopsien und empfehlen für solche Fälle sofortige Verabreichung von SP per os oder i m sowie Bekämpfung des schwersten Schocks durch Bluttransfusion und Adrenalin Auf diese Weise konnten sie kürzlich eine 40jährige Frau mit allen klinischen Zeichen der Erkrankung am Leben erhalten

Mit dem klinischen Bilde des *Waterhouse Friderichsen Syndroms* haben sich neuerdings Landis sowie Lindsay und Mitarbeiter (Washington) beschäftigt, die letzteren teilen 7 eigene Beobachtungen mit in 4 Fällen lag Infektion durch Meningokokken, 2mal durch Influenzabazillen vor Auch Brakhage (Stettin) weist auf diese schwerste perakute Meningokokkensepsis hin, bei welcher nur eine sehr energische und sofort einsetzende SA Behandlung manchmal Erfolg haben kann

Lemierre sah bei einer 21jährigen Frau nach Heilung ihrer Zerebrospinalmeningitis eine eitrige Entzündung des linken Knie und Hüftgelenks auftreten, das Kniegelenk wurde an 3 aufeinander folgenden Tagen punktiert und jedesmal 20 ccm einer 0,8%igen Lösung von 1162 F (PA) intraartikular eingespritzt, in das linke Hüftgelenk erfolgte eine Injektion Sofort verschwanden Fieber und Gelenksbeschwerden, völlige Aushelung

Nach v Monakow, welcher im Kinderspital Basel mit SP bei 26 Kranken die Letalität von 70% auf 11,5% absinken sah werden die kreislaufgeschädigten sog enzephalo adrenalen Fälle nicht oder kaum beeinflußt, bei schweren enzephalitischen Fällen trug die Bluttransfusion sehr wesentlich zur Heilung bei

Auch bei akuten, durch Pseudomeningokokken hervorgerufenen Meningitiden erzielten Chevrel und Chevrel Heilung (Kind von 4 Jahren mit eitriger Meningitis, im Liquor Mikrokokkus catarrhalis)

Anhangsweise sei hier erwähnt, daß Kretschmer (Marburg) die akute disseminierte Encephalomyelitis — die in den letzten Jahren an Häufigkeit zunahm — erfolgreich mit Eubasin (5 Tage hintereinander je 3mal 2 Tabletten dann 5 Tage Pause, dann nochmals 5tagiger Eubasinstoß) behandelte, nebenher gab er 3mal wöchentlich eine Eigenblutinjektion zu 5 ccm im ganzen etwa 12 Injektionen

Literatur

- Aaronsen Nord Med Stockholm 1941 3609
 Andreef Arch f Kinderhik 123 173 (1941)
 Arlt Klin Wschr 1941 268
 Assmann Dtsch med Wschr 1943 II 679

- Balen Nederl Tijdschr Geneesk 1939 4632
 Banks H. Stanley Lancet 1938 II 7—13 1939 I 921
 Bauer Arch f. Kinderhilk 125 60 (1917)
 Beeson Brit. Med. J 1943 S 497
 Beeson und Westermann Brit. med. Journ 24 April 1947 S 497
 Beumer H. Z. ärztl. Fortbild 21 646 (1939)
 Boehncke Z. Kinderheilk. 62 (1940)
 Brakhage Arch f. Kinderhilk. 123, 153 (1941)
 Bryant J., und H D Fairman Lancet 1939 I 92—976
 Camerer Dtsch. med. Wschr 1939 1568 1940 905
 Célice J. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris III 56 204 (1940)
 Célice und Mitarbeiter Bull. Soc. méd. Hôp. Paris III 56 217 (1940)
 Chevrel und Chevrel Paris méd. 1939 II 290
 Oushing Brit. med. Journ. Nr 4161 499 1940
 Dimson Lancet 1938 II 434
 Dingle und Mitarbeiter J. A. M. A. 116 966f 1941
 Duaneic Wien med. Wschr 1942 962.
 Duensing Med. klin 1942 Nr 43 1079
 Duzár J. Mschr. Kinderheilk 87 159 (1941)
 Fairbrother Brit. med. Journ. Nr 4170 809 1940
 Frindte Edith Med. Klin 1940 1436
 Fröhlich Münch. med. Wschr 1939 1005
 Gebauer und Pating Münch. med. Wschr 1940 1093
 Gehrt Dtsch. med. Wschr 1938 I 409 Mschr. Kinderheilk. ■ H. J. u. 6
 Gietz Med. Welt 1940 627
 Goeters Klin. Wschr 1940 1141
 Grace Harrison Davis Lancet 239 102 (1940)
 Gournay und Molitor Bull. Soc. méd. Hôp. Paris III 56 163 (1940)
 Gregory und Mitarbeiter J. amer. med. Assoc 115 1091 (1940)
 Grassner E. Wien. med. Wschr 1941 Nr 25
 Grunke Klin. Wschr 1940 II 1100
 Gsell Schweiz. med. Wschr 1940 347
 Haase Med. Klin 1940 Nr 99
 Hager Münch. med. Wschr 1939 1040
 Herbst Dtsch. med. Wschr 1939 1093
 Hesemann Arch. f. Kinderhilk 126 111 (1942)
 Hodes und Strong J. A. M. A. 119 691 (1942)
 Hoesch K. Übertragbare Genickstarre und atyp. Enzephal. Leipzig 1940
 Hoppe Th. Dtsch. med. Wschr 1939 1194
 Hoppe Dtsch. med. Wschr 1941 39
 Horst und Paul Dtsch. med. Wschr 1940 1081
 Hüttenhain Erna Med. Klin 1939 1634
 Januschke H. und H. Doppel Dtsch. med. Wschr 1938 II 1360
 Jaernerneck und Gueffroy Klin. Wschr 1937 Nr 44
 Jubb Brit. med. J 1943 501
 Keller Ref. Münch. med. Wschr 1941 897
 Kirchner Med. Welt 1940 1001
 Kottlors Med. Klin 1941 II 994
 Kretschmer Dtsch. med. Wschr 1947 Nr 43
 Kugelmeier Zschr. klin. Med 137 60
 Landis Schweiz. med. Wschr 1942 908
 Lolong und Tetreau Bull. Soc. méd. Hôp. Paris III 56 195 (1940)
 Lemière Bull. Soc. méd. Hôp. 56 211 (1940)
 Lesné und Ronget Bull. Soc. méd. Hôp. Paris III 56 214 (1940)

- Lindsay und Mitarberter *Am J med Sci* 201 263 (1941)
 Löffler G *Veröff Volksgesdh.dienstes* 50 H 9 (1938)
 Magerl *Klin Wschr* 1941 119
 Mark *Med Welt* 1941 549 580
 Marquely, Brumpt und Thomas *Bull Soc med Hôp Paris* III 56 1459 (1938) und 173 (1940)
 Martin und Mitarberter *Bull Soc méd. Hôp Paris*, III 56 180 (1940)
 May und Mitarbeiter *Bull Soc méd Hôp Paris* III 56 156 (1940)
 Meyer H H *Dtsch med Wschr* 1939 II 1084
 Monakow, L v *Ann paediatr* 156 92 (1941)
 Muraz Chirle und Queguinez *Presse méd* 46 1113 (1938)
 Nadasy Franz v *Münch med Wschr* 1940 1350
 Nedelmann und Schaefer *Dtsch med Wschr* 1940 II 1399
 Norby Gregers *Nord med Ark (schwed)* 1939 1478
 Nußbaumer *Wien med Wschr* 1940 Nr 46
 Oberdisse K. *Klin Wschr* 1942 230
 Oetken *Dtsch med Wschr* 1938 II 1683
 Osborn W H *Brit med J* 4094 1281 (1939)
 Poinso R P Claudio Aubanel und A de Balmann *Bull Soc méd Hôp Paris* 3 55 891—896 (1939)
 Pongratz *Dtsch med Wschr* 1937 I 1015
 Pulver *Schweiz med Wschr* 1940 887
 Pathery und Mitarberter *Bull Soc med Hôp Paris* III 56 544 (1940)
 Rieben J v *Mtschr Kinderheilk* 81 102 (1939)
 Roche W I und C I McSweeney *Brit med J* 1939 1278
 Roux und Chevê *Presse med* 1942 II 644
 Saeher G *Klin Wschr* 1939 Nr 34/35 1141—1145 und 1183—1188
 — *Klin Wschr* 1940 757 780 und 873
 — *Jkurse ärztl Fortbild* 1941 H 5 29
 — *Ther Gegenw* 82 116 (1941) — *Münch med Wschr* 1941 938
 Schaefer K H *Dtsch med Wschr* 1939 165—168
 Echittenhelm *Münch med Wschr* 1939 1293
 Simon *Kinderärztl Praxis* 1941 Nr 10
 Somers R B Usher *Lancet* 1939 I 921—922
 Sperandio *Kinderärztl Praxis* 1943 91
 Speranski *Sowj Med* 1940 Nr 16 *Ref Münch med Wschr* 1941 508
 Sprockhoff O *Dtsch med Wschr* 1939 1079
 Steinmaurer Hansjörg *Wien klin Wschr* 1938 846
 Stenger K *Dtsch med Wschr* 1939 973
 Störing *Nervenarzt* 1941 353
 Stott und Copeman *Lancet* 1940 I 1116
 Strauch *Dtsch med Wschr* 1942 II 1150
 Telegi *Klin Wschr* 1940 II 989
 Tonndorf *Zbl f Chir* 69 807 (1942) und *Dtsch med Wschr* 1942 993
 Waghelstein I M *J amer med Assoc* 111 2172 (1938)
 Wagner H *Wien med Wschr* 1940 663
 Weersma M *Nederl Tydschr Geneesk* 1940 1610
 Widemann *Mtschr f Kinderhik* 88 313 (1941)
 Williams *Lancet* 1942 II 642
 Wokurek *Wien klin Wschr* 1940 167
 Worms R *Full Soc méd Hôp Paris* III 56 322 (1940)
 — *Presse méd* 1941 I 25

VII Infektionen durch Pneumokokken

A Lobäre Pneumonie

Die akute Lungenentzündung mit ihrem typischen Verlauf ist wie kaum eine andere Krankheit geeignet den Wert oder Unwert einer Therapie aufzuzeigen. Sie ist aber auch bei der zunehmenden Häufigkeit in den letzten Jahren — 1934 starben in Deutschland über 50 000 Kranke an Lungenentzündung — bei ihrer immer noch zweifelhaften Prognose und ihren schweren Komplikationen eine Krankheit deren erfolgreiche Bekämpfung für das Volkswohl unerlässlich ist.

Über die Zunahme der lobären Lungenentzündungen in den letzten Jahren wird von verschiedenen Seiten berichtet. Ich selbst wies 1939 darauf hin daß in den Jahren 1934 bis 1938 unter 10 570 Obduktionen unsere Krankenhaus 303mal fibrinöse Pneumonie sowie — in den letzten 3 Jahren getrennt aufgezählt — 41mal Mukosuspneumonie als Todesursache festgelegt wurden. Es war also bei 407 von 10 570 = rund 3,8% aller Sektionen Pneumonie als Todesursache anzusehen. Im Jahre 1938 stieg die Zahl der an lobärer Pneumonie Gestorbenen auf 108 von 2346 Sektionen = rund 4,6%. 1939 waren die entsprechenden Zahlen 117 von 2808 Sektionen = rund 4,2%.

Die Letalität der lobären Pneumonie ist immer noch erschreckend hoch. Sie wird im allgemeinen (ohne Serumbehandlung) auf 20—30% angegeben. Ist im übrigen natürlich von einer großen Reihe von Einzelfaktoren abhängig: durchschnittliches Alter der Kranken — heute ein sehr wichtiger Punkt! — Verhalten des Kreislaufs, Zeitpunkt des Eintritts ärztlicher Betreuung bzw. Krankenhausaufnahme, letzten Endes ist auch maßgebend der Pneumokokkentyp, der im Einzelfall als Erreger in Betracht kommt — und der Genus epidemicus.

Über die Verteilung dieser Typen auf die Gesamtzahl der Pneumonien an einzelnen Orten lauten die Angaben recht verschieden. Im allgemeinen wird als häufigster Erreger der echten Pneumonie Typ I, dann Typ II, seltener Typ III bezeichnet, während die übrigen Typen (Typ X) mehr als Erreger von Bronchopneumonien in Frage kommen. Bei meinem Krankengut in Hamburg erhielt Winkler 1938 bei 90 daraufhin genau untersuchten Fällen wesentlich andere Zahlen: 77 Pneumonien entfielen auf Typ I, 1% auf Typ II, 9% auf Typ III und 9% auf Typ X, die Letalität betrug bei Typ I 18,2%, bei Typ II 0%, bei Typ III 41%. Nach dem 50. Lebensjahr stieg die Letalität der an Mukosuspneumonie Erkrankten auf beinahe 50%. Zum Vergleich sei eine Statistik von Alessandri und Armijo aus Santiago (Chile) mitgeteilt. Unter 1,3 Pneumoniekranken gehörten 50 = 33,1% zu Typ I, weitere 28 = 18,4% zu Typ II und 9 = 5,9% zu Typ III. Von den übrigen Typen war Typ VII mit 11,9% am häufigsten. Unter 34 Serumbehandelten hatten 3 eine positive Blutkultur, wovon nur einer an Endocarditis lenta starb.

Vor allem aus USA wurde in vielen Arbeiten hervorgehoben, wie wichtig der Ausfall der Blutkultur prognostisch zu bewerten sei. Ganz überwiegend sind es die schweren Fälle, bei denen — abgesehen von der initialen Bakteriämie — schon in frühen Krankheitstagen eine positive Blutkultur den Ernst der Erkrankung anzeigt.

Bisher stand für die Behandlung der Pneumonie außer den üblichen Mitteln für Kreislauf und Herz, Senfwickel, Sauerstoff, Bluttransfusion im wesentlichen zur Verfügung das Chinin und das spezifische Pneumokokkenserum. Die Hoffnung, welche man auf die kupierende Wirkung und die Heilungsunterstützung des Chinins setzte, hat sich im großen ganzen nicht erfüllt. Die Erfolge mit spezifischem Serum, wie sie in erdrückender Fülle z. B. aus USA berichtet werden, können nicht angezweifelt werden. Voraussetzung dafür ist aber frühzeitiger Eintritt in die Serumbehandlung und wenn möglich, vorhergegangene Typenbestimmung aus dem Sputum. Beides ist in zahlreichen Städten Nordamerikas durch vorbildliche Organisation erreicht worden. Die Kosten der Serumbehandlung sind erheblich und wurden sich, wenn man die amerikanischen Vorschriften über große Dosen übernimmt, auf rund 80—100 Mark pro Fall stellen.

Wiele und Ibeling stellten 1940 für Essen und durch Umfrage für das Ruhrgebiet eine Häufung von Pneumonien mit zum Teil ausgesprochen toxischem Charakter und einer Gesamtmortalität zwischen 12 und 50% fest.

Unter 230 im Krupp Krankenhaus zu Essen in den letzten 20 Monaten aufgenommenen akuten Pneumonien wurden 100 ein über den anderen Fall abwechselnd mit und ohne Serum behandelt. Es gehörten zu Typ I 16 mit und ohne Serum Behandelte zu Typ II 23 bzw. 19 zu Typ X je 11. Bei beiden Gruppen war die Zahl der Gestorbenen 15 also 30% — ein offenkundiger Misserfolg der Serumbehandlung, obwohl erhebliche Dosen intravenös verabreicht wurden! Als Hauptgründe für die Versager betrachtet Wiele die verspätete Einlieferung (7% am ersten Tag, 25% am zweiten, 14% am dritten, 20% am vierten und 15% am fünften und sechsten Krankheitstag). Wahrscheinlich aber ist der Kernpunkt des Versagens im Serum selbst zu suchen, welches zwar Schutzsubstanzen aber nicht Antitoxine enthält.

Neuerdings ist in USA an Stelle des Antipneumokokken Pferdeserums ein solches von Kaninchen empfohlen worden, dessen Herstellung leichter, rascher und billiger ist. Wood jr. (Baltimore) hat 50 Kranke damit behandelt, von 8 Kranken mit Typ III starben 4, von den 42 übrigen lebenden hatten 26 Bakteriämie und ebenso viele Verdichtung in mehreren Lappen, die Letalität unter diesen betrug 14,3%. Empyem trat in 7% auf. Die Serumverabreichung war in 50% von Fieber, in 41% von Schüttelfrost und ebenso häufig von Serumkrankheit gefolgt. Der Bericht gibt also ein Bild von der Wirksamkeit aber auch von den unerfreulichen Nebenwirkungen des Serums.

Ideales Ziel einer Pneumoniebehandlung wäre ein Mittel, welches per os verabreicht, ohne unangenehme Nebenwirkungen nicht bloß in den ersten Krankheitstagen, sondern auch noch später zu einer sofort eintretenden Kupierung der Pneumonie führt, und wenn möglich, das Auftreten ernster Komplikationen wie Empyem, Allgemeininfektion

Endokarditis und Meningitis verhütet. Die ein Ideal hat uns die Chemotherapie in den letzten Jahren schon recht nahe gebracht! Nochmals aber sei daran erinnert, daß auch bei der Beurteilung der Pneumonieheilung alle Umstände berücksichtigt werden müssen, die oben aufgezählt sind und daß ganz besonders schon allein die Tatsache des frühen Krankenhauseintrittes bei der Pneumonie — wie bei anderen akuten Infektionskrankheiten, z. B. Fleckfieber, Typhus abdominalis — die Prognose nicht unwesentlich verbessert.

Selbstverständlich muß die statistische Verwertung von Heilungserfolgen alle diese Gesichtspunkte berücksichtigen, ebenso aber auch die Änderung des Genus epidemicus: es dürfen z. B. wie Mark richtig hervorhebt, nicht ohne weitere Beobachtungen des Vorjahres mit denen des nächsten Jahres verglichen werden. Mark führt ein instruktives Beispiel hierfür an: die Letalität der Pneumonie war im ersten Kriegsjahr auffällig gering, was vielfach auf die gute Wirkung des Eubasin bezogen wurde. Er selbst hat nun vom 1. Oktober 1939 bis Frühjahr 1941 unter über 70 Fällen von Lappenpneumonie seiner inneren Abteilung im Standortlazarett Münster nur einen Todesfall beobachtet, gleichgültig ob er alternierend zur symptomatischen Behandlung zusätzlich Eubasin oder Chinin calc. oder keines von beiden verwandte. Die Verlaufsaufsicht dieser Epidemie war eben — bei Soldaten — besonders gutartig mit einer besonders geringen Mortalität! Auch Rudebeck (Helsingborg) berechnet für 455 kruppöse Pneumonien in den Jahren 1925—38 nur 18% Letalität — also schon ohne Sulfonamidbehandlung einen ungewöhnlich günstigen Verlauf.

H. Krauß hat aus der Klinik Brauchle (Dresden) von 100 nur mit Fasten, Darmspülungen und Freiluft behandelten Pneumonien 18 = 18% verloren. Es handelte sich um Lappenpneumonien, nicht berücksichtigt wurden die innerhalb der ersten 12 Stunden nach Einlieferung Gestorbenen.

Auch Scheller (München) der allerdings nur 13 Fälle mit SP behandelte, bezeichnet das Ergebnis seiner Therapie als nicht einheitlich und empfiehlt als Mittel der Wahl gegen alle Formen der Lungenentzündung das Chinin fortan.

Über besonders milde Formen der lobären Pneumonie in Holland hat Lubson (Amsterdam) berichtet. Im Binnen-Gasthuis zu Amsterdam, wo nur schwere Fälle aus der ärmeren Bevölkerung — oft mit Delirium, — aufgenommen werden, kamen in den 9 Jahren 1930—38 in gesamt 439 Kranke mit lobärer Pneumonie zur Aufnahme, 83 davon scheiden aus, es verbleiben 356 Fälle (292 typische und 64 nicht typische), von welchen insgesamt 51 = 14% starben. Bei Kranken unter 50 Jahren betrug die Letalität nur 8%, bei solchen über 50 Jahren 43%. Von 156 Kranken unter 30 Jahren starben nur 6 = 3,8%, 2 davon hatten Herzstörungen. Bei über 60% der Fälle trat die Krise vor dem 8. Krankheitstag ein. Empyem in 4,8% und Pericarditis in 1,4%. Alle diese Kranken wurden ohne Chemotherapie und ohne Serum behandelt.

Batschwarow (Sofia) beobachtete von 1937 bis Mitte 1940 in Bulgarien 115 Pneumoniefälle, davon 151 Kruppöse mit einer korrigierten Sterblichkeit von nur 7,3% und 1004 Bronchopneumonien mit 8,7% Letalität, alle Fälle waren ohne SA behandelt.

Die Behandlung der Pneumonie mit **Prontosil** bzw. **Sulfandamid** (P A) ist frühzeitig schon, vor allem in USA, versucht worden, die Resultate lauteten widersprechend.

In vielen Fällen waren auch in Deutschland schon sehr frühzeitig bemerkenswerte Erfolge in der Behandlung von Pneumonien mitgeteilt worden (Recknagel, Severin, Scheurer u. a.)

Bullowa glaubt an eine gewisse Wirkung auf Pneumonie durch Typ III. Myers und Price hatten bei 115 SA behandelten Kranken nur 15,8% Todesfälle gegenüber 30,8% bei 94 Kontrollfällen. Long und Bliss sahen keinen wesentlichen Erfolg dagegen ungewöhnlich starke toxische Reaktion bei den mit SA behandelten Pneumoniern. Reddik hatte bei 94 Kranken die ohne sonstige spezifische Behandlung P A erhielten (unter Mitrechnung aller auch der spät und zum Teil moribund eingelieferten Kranken) 19,1% Letalität. Niemals wurde Empyem oder sonstige Komplikation beobachtet. Bei 68 Kranken die das Mittel schon am 1. 2. oder 3. Krankheitstag erhielten betrug die Letalität nur 5,1%. Nach Finland und Brown schien das P A auch in großen Dosen (bis zu 47g in 7 Tagen) den Typ I des Pneumokokkus nur wenig zu beeinflussen. Bei Typ II Pneumonien kann es die spezifische Serumbehandlung unterstützen.

Price und Myers (Detroit) teilen eine bemerkenswerte Vergleichsstatistik zwischen 115 Pneumokokkenpneumonien die mit P A, 40 Fällen die mit Pneumokokkenserum und 94 Fällen die ohne spezifische Therapie behandelt wurden mit. Unter den P A Fällen hatten 21 Patienten bei der Aufnahme eine positive Blutkultur die bei 17 meist 24 Stunden nach Beginn der Therapie negativ wurde. Von diesen 21 Kranken starben 7 von 12 Serumbehandelten mit positiver Blutkultur 6 und von 15 Kontrollfällen mit positiver Blutkultur 13. Die Gesamtleitfähigkeit für die 115 P A Behandelten betrug 15,7% bei den 94 Kontrollfällen 30,8%. Die verabreichten Dosen waren groß, bei 3,0% trat als toxische Manifestation schwere hämolytische Anämie auf bei weiteren 12,8% eine mäßige Anämie.

Wesentlich erfolgreicher gestaltet sich die Pneumoniebehandlung durch **Sulfapyridin**. Nachdem Whitby im Mai 1938 über Erfolge mit diesem Mittel bei der experimentellen Pneumokokkeninfektion der Maus berichtet hatte, folgte rasch eine Reihe von Arbeiten mit überwiegend guten zum Teil erstaunlichen Erfolgen. Inzwischen hat sich das Sulfapyridin, in England unter dem Namen „M and B 693“, in Frankreich als **Dagénan** bezeichnet, in Deutschland zuerst von den Nordmark Werken Hamburg als **Eubasinum**, dann auch als **Sulfapyridinum** „Bayer“ und „Homburg“ herausgebracht, als unser erfolgreichstes Therapeutikum bei der Pneumonie bewährt. Evans und Gaisford veröffentlichten im Juli 1938 ihre Ergebnisse bei 100 Fällen (Erwachsene) mit nur 8 Todesfällen gegenüber 27% in einer Kontrollserie. 1939 hat Gaisford über 700 Fälle berichtet, ebenfalls mit einer Letalität von 8% gegenüber 23,6% bei 355 Kontrollfällen. Es handelte sich nur um Kranke über 5 Jahre die nicht innerhalb der ersten 12 Stunden nach Einsetzen der Behandlung verstarben. Gaisford hebt schon hervor, daß fast in allen Fällen die Kranken innerhalb 24—48 Stunden entfieberten und entsprechende Besserung des

Allgemeinbefindens aufwiesen, während der physikalische Befund zu nächst wenig beeinflusst blieb. Auch ältere Patienten zeigten gute Beeinflussung so daß ihre Letalität (bei über 50jährigen) von 51% auf 24,4% abfiel. Gaisford ist sogar davon überzeugt, daß das Ausbleiben eines Erfolges dahin zu verwerten ist, daß entweder eine Komplikation vorliegt oder daß nicht der Pneumokokkus, sondern Streptokokken oder Staphylokokken, eventuell auch Tuberkelbazillen Erreger des krankmachenden Prozesses sind.

Aus USA sei von vielen anderen Statistiken die von Flippin, Lockwood, Pepper und Schwartz sowie von Pepper und Mitarbeitern angeführt. Bei 400 Fällen (Erwachsene) betrug die Letalität nur 7%. In 359 Fällen wurde eine Typenbestimmung der Pneumokokken vorgenommen, welche ergab, daß Sulfapyridin gegen alle Typen gleich wirksam ist, nur bei Typ III war die Letalität mit 16,4% höher, was aber vermutlich der Neigung dieses Typs entspricht, vor allem ältere und hilflose Menschen zu befallen (vgl. auch Reimann). Finland, Lowell und Strauß (Boston) sahen bei 691 erwachsenen Pneumonie-Patienten aber auch nach Behandlung mit SP resp. S Th noch eine Sterblichkeit von 16,4%.

Besonders eindrucksvoll ist eine Statistik von Agranat und seinen Mitarbeitern aus Johannesburg (Südafrika) über ein großes Krankengut von Europäern und Eingeborenen, die mit M und B 693 meist großen Dosen (30–40 g) behandelt wurden. Bei den Europäern wurde durch SP die Sterblichkeit von 27,2% auf 7,4% herabgedrückt. Von den Eingeborenen wurden 158 kräftige Minenarbeiter im Alter von 20–50 Jahren, die zuvor durch Pneumokokken vakzine prophylaktisch immunisiert worden waren, wegen lobärer Pneumonie mit SP behandelt, 157 ebenfalls Vakzinierter erhielten nur symptomatische Behandlung. Von der ersten Gruppe starb 1 Kranker, von der letzteren 5. Bei 71 vorher nicht vakzinierten Pneumoniekranken starben unter SP-Behandlung 6 = 8,5% von 88 Kontrollpatienten 16 = 18,6%. Es konnte also der Erfolg der Chemotherapie durch vorausgegangene Vakzination noch verbessert werden, was nicht nur in der geringeren Sterblichkeit, sondern auch in der kürzeren Dauer des Fiebers und des Spitalaufenthaltes ausdrückte.

Weitere erfolgreiche Statistiken aus der Weltliteratur finden sich bei Wurm zusammengestellt.

Eine gute vergleichende Übersicht über die Erfolge von Serum und Chemotherapie gibt die von Finland und seinen Mitarbeitern mitgeteilte Statistik über 1037 Kranke (alle über 12 Jahre alt), welche in 12 Monaten vom 1. Juli 1938 bis 30. Juni 1939 im Boston City Hospital wegen Pneumonie aufgenommen waren. Es wurden be-

ohne Serum u. ohne Sulfapyridin	472 Fälle	gest.	135 = 28,6%	Letalität
mit spezifischem Serum	211	"	28 = 13,3%	
" Sulfapyridin allein	225	"	40 = 17,8%	
" Serum und Sulfapyridin	129	"	31 = 24,0%	

Die kombinierte Behandlung mit Serum und SP ergab scheinbar ein schlechteres Resultat, weil sie nur bei den schwersten Fällen angewandt wurde.

Plummer und Mitarbeiter sahen von 306 nur mit Sulfonamiden

behandelten Patienten 11,1% starben, von 301 chemotherapeutisch und zusätzlich noch mit Serum behandelten Patienten starben 14,0%. Sie empfehlen die Anwendung des Serums nur bei solchen Patienten, die Sulfonamide nicht vertragen oder innerhalb von 24—48 Stunden nicht genügend befriedigend auf die alleinige Sulfonamidtherapie ansprechen

Neben SP wird jetzt vor allem auf Grund seiner besseren Verträglichkeit vielfach STh, Globucid oder Pyrimal zur Behandlung der Pneumonie mit Erfolg verwendet

Aus Deutschland und der Schweiz liegen 3 größere Statistiken über moderne Pneumoniebehandlung, mit SA vor

	Fälle	Letalität	bereinigte Statistik
Hegler Hamburg 1938—1948	1200	50%	32%
Hegglin Zürich 1940—1942	511	62%	3,5%
Bürger Zschausch Leipzig 1942—1943	670	140%	57%

Auf die Monographie von Hegglin „Die Chemotherapie der Pneumonien“ sei ausdrücklich verwiesen, sie enthält eine Fülle wertvoller eigener Erfahrungen, die sich mit meinen eigenen fast völlig decken. Nach wie vor halte ich SP trotz seiner bekannten Nebenwirkungen für das wirksamste Sulfonamid in der Behandlung der Pneumonie, die Entfieberung und der Umschwung des Krankheitsbildes erfolgen wesentlich rascher als bei STh, man konnte versucht sein, dem SP eine gewisse zentral einsetzende antipyretische Wirkung zuzuschreiben

Rißmann empfiehlt folgendes Behandlungsschema 24 Stunden lang stündlich 1 Tablette SP oder STh = 12 g, am folgenden Tag 12 Stunden lang stündlich 1 Tablette = 6 g. Bei Fortbestehen des Fiebers am folgenden Tag nochmals 10 Tabletten = 5 g. Nach Abfall des Fiebers 6, 4, 3 Tabletten. Bei STh war meistens kaum noch eine Gesamtmenge von 24 g erforderlich

Mark warnt vor kleinen SP Gaben zur Behandlung der Pneumonien, diese stellen keinen Vorteil gegenüber der Chinin Calcium Behandlung dar, im Gegenteil, manchmal bewirken sie sogar eine verzögerte Lösung

In Deutschland habe ich als erster, Januar 1939, über Erfahrungen an 90 Kranken berichtet, von welchen nur 4 gestorben sind, und selbst bei diesen 4 war der Tod nicht durch ein Versagen des Mittels bedingt (Lungenembolie, Staphylokokkenpneumonie, 2mal zu spätes Einsetzen der Behandlung). Immer wieder überraschend war die

schnell einsetzende Entfieberung mit Besserung von Kreislauf, Atmung und Allgemeinbefinden derart, daß der Pneumoniiker am 1. Tag unter Eubasinumbehandlung kam, am nächsten oder übernächsten Tage schon wie ein Genesender sich präsentierte (Abb 4)

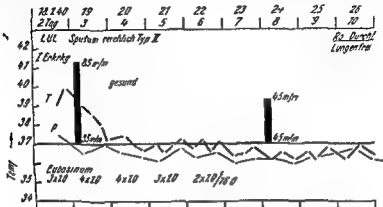


Abb 4 Frau Carla D. 66 Jahre mittelschwere Pneumonie (Typ II)
1 Erkrankung Rasche Heilung nach 6g Eubasinum

Von Oktober 1938 bis 31. III. 1941 wurden auf meiner Abteilung von 750 Kranken mit lobärer Pneumonie 730 mit S P (Eubasinum)

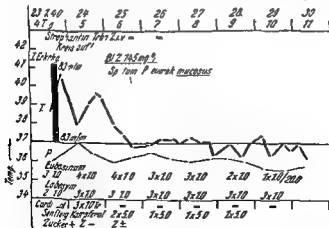


Abb 5 Frau Auguste F. 59 Jahre Mucosuspneumonie bei Diabetes
anfangs Kreislaufinsuffizienz Heilung nach Eubasinum.

und 20 mit STh behandelt. Es starben insgesamt 39, wovon 14 moribund und 9 zu spät, d. h. nach dem 7. Krankheitstag, in Behandlung kamen. Zieht man diese 23 Fälle ab, so ergibt sich statt der rohen Statistik von 5,2% Letalität eine gereinigte Statistik von 2,2%. Von diesen 16 verstorbenen Kranken standen 5 im Alter von 60–86 Jahren. Aus den beigegebenen Tabellen erhellt auch der Einfluß des Alters und des Tages der Aufnahme ins Krankenhaus. Von 489 Kranken unter 50 Jahren starben 12 = 2,5%, von 261 Kranken über 50 Jahren 27 = 10,4%. Weiter: Von den am 1. Krankheitstag in SP-Behandlung genommenen 63 Kranken starb keiner, von 134 am 1. Tag und später Aufgenommenen 21. Unsere Erfolge, wie sie aus dieser Statistik hervorgehen, waren nicht so günstig gewesen, wenn nicht dank guter Unterstützung der einweisenden Ärzte die Mehrzahl unserer Kranken, nämlich 463, schon innerhalb der ersten 4 Tage eingeliefert worden wäre. Hinzu kam, daß im Krankenhaus sehr viel besser und leichter als in der Privatpraxis eine Chemotherapie sich wirklich streng durchführen läßt. Wie oft wurden in praxi schon nach kleinen Dosen von SP Übelsein und Brechreiz als genügender Grund zur Unterbrechung der SP-Behandlung angesehen oder der Fall als „Eubasinversager“ registriert! Im therapeutischen Milieu des Kran-

A. K. St. Georg Hamburg Oktober 1939 bis 31. 3. 1941

750 Kranke mit lobärer Pneumonie behandelt mit SP (730) bzw. STh (20)

1–9 Jahre alt	18 Kranke, davon gestorben	0	} von 489 Kranken unter 50 Jahren starben 12 = 2,5%
10–19	67	0	
20–29	74	1	
30–39	172	4	
40–49	158	7	} von 261 Kranken über 50 Jahren starben 27 = 10,4%
50–59	151	12	
60–69	90	9	
70–79	18	4	
über 80	■	■	

Summa 750 Kranke davon gestorben 39 = 5,2% (alle mitgerechnet)

Es starben

Von allen 750 Aufgenommenen 39 = 5,2%
 In den ersten 36 Stunden moribund aufgenommen 14
 zu spät nach dem 7. Tag aufgenommen 9 23
 bleiben für Statistik von 227 starben 16 = 2,2%

463	Von 63 am 1. Krankheitstag Aufgenommenen starben		0	} ■
	„ 150	2	4	
	„ 141	■	4	
	„ 100	4	1	
287	„ 89	5	4	} 30
	„ 64	6	■	
	„ 134	7	21	
	„	„	■	

Von 750 insgesamt

39

kenhauses gelang es mit ganz wenig Ausnahmen fast stets, mit per oraler Verabreichung der erforderlichen großen Dosen von SP auszukommen. Nur selten mußte das Mittel als Einlauf (2mal täglich 3 g in etwas warmem Wasser aufgeschüttelt) oder i.v. (3mal täglich 1—2 Ampullen zu je 1 g) gegeben werden. Je früher die Chemotherapie einsetzte, um so deutlicher war der Erfolg. Rasche Entfieberung, Umschwung des Allgemeinbefindens — aus dem Schwerkranken ist über Nacht ohne Krisis ein Genesender geworden.

Daß es sich bei der Mehrzahl unserer Kranken nicht um leichte, sondern durchweg um schwere, vielfach schwerste Verlaufsformen der Lungenentzündung handelte, sei besonders hervorgehoben. Nur ein Beispiel unter vielen.

Ein 73-jähriger Amtsgehilfe wird am 3. Krankheitstag mit einer physikalisch sicher nachweisbaren krupösen Pneumonie des rechten Unterlappens aufgenommen. Es zeigt sich schon beginnendes Lungenödem über dem linken Unterlappen. Blutdruck 190/100. Am Herz absolute Arrhythmie. Puls klein und schlecht. Sofort Aderlaß von 300 und anschließend SP (Eubasin) täglich 3mal 10 per os insgesamt 18 g. Am nächsten Tag sinkt das Fieber ab, das Lungenödem geht zurück, rasche Besserung des Allgemeinbefindens. Es wird eine kurze Verodigenkur angeschlossen und Pat. nach 4 Wochen gebessert entlassen.

Von unseren 750 Pneumoni Kranken entfieberten

in den ersten 24 Stunden nach Beginn der Behandlung	310
in den zweiten 24 Stunden nach Beginn der Behandlung	196
also in den ersten 48 Stunden nach Beginn der Behandlung	506
später entfieberten	81
fragliche Wirkung zeigten	94
keine Wirkung zeigten	99

So rasch das SP bzw. STh auf Temperatur und meist auch auf Puls, Atmung und Allgemeinbefinden günstig wirkt, so geht doch die Lösung der Verdichtung meist viel langsamer vor sich, ja man hat sogar oft den Eindruck, daß die anatomische Rückbildung etwas langsamer erfolgt. Bansi und Braun haben auf Grund von Röntgenbildern die Diskrepanz zwischen dem allgemeinen klinischen Verlauf und der röntgenologisch nachweisbaren Lösung eindrucksvoll aufgezeigt. Ich kann das bestätigen.

Leukozytenzahl und Fibrinogen sinken meist dem Temperatur- und Pulsabfall nach, wie Abb. 6 aufweist. Beide Mittel, SP wie STh, wirken auf alle Typen des Pneumokokkus, insbesondere auch auf den als besonders gefährlich bekannten und serotherapeutisch nicht zu beeinflussenden Typ III (Abb. 5).

In der nordamerikanischen Literatur wird mit Recht immer wieder auf die Bedeutung der Blutbakteriämie für die Prognose hingewiesen. So starben nach Finland und Brown (Boston) von 140 Pneumoniakern mit positiver Blutkultur 109 = 78% von 245 mit negativer Blutkultur nur 46 = 19% bei serumbehandelten Fällen betrug die ent-

und 20 mit S Th behandelt Es starben insgesamt 39, wovon 14 moribund und 9 zu spät, d h nach dem 7 Krankheitstag, in Behandlung kamen Zieht man diese 23 Fälle ab, so ergibt sich statt der rohen Statistik von 5,2% Letalität eine gereinigte Statistik von 2,2% Von diesen 16 verstorbenen Kranken standen 5 im Alter von 60—86 Jahren! Aus den beigegebenen Tabellen erhellt auch der Einfluß des Alters und des Tages der Aufnahme ins Krankenhaus Von 489 Kranken unter 50 Jahren starben 12 = 2,5% von 261 Kranken über 50 Jahren 27 = 10,4% Weiter Von den am 1 Krankheitstag in SP Behandlung genommenen 63 Kranken starb keiner, von 134 am 7 Tag und später Aufgenommenen 21 Unsere Erfolge, wie sie aus dieser Statistik hervorgehen, waren nicht so günstig gewesen, wenn nicht dank guter Unterstützung der einweisenden Ärzte die Mehrzahl unserer Kranken, nämlich 463 schon innerhalb der ersten 4 Tage eingeliefert worden wäre Hinzu kam, daß im Krankenhaus sehr viel besser und leichter als in der Privatpraxis eine Chemotherapie sich wirklich streng durchführen läßt Wie oft wurden in praxi schon nach kleinen Dosen von SP Übelkeit und Brechreiz als genügender Grund zur Unterbrechung der SP Behandlung angesehen oder der Fall als „Eubasinversager“ registriert! Im therapeutischen Milieu des Kran-

A K St Georg Hamburg Oktober 1938 bis 31 3 1941

750 Kranke mit lobärer Pneumonie behandelt mit SP (730) bzw S Th (20)

1—9 Jahre alt	18 Kranke davon gestorben	0	} von 489 Kranken unter 50 Jahren starben 12 = 2,5%
10—19	67	0	
20—29	74	1	
30—39	172	4	
40—49	158	7	} von 261 Kranken über 50 Jahren starben 27 = 10,4%
50—59	151	12	
60—69	90	9	
70—79	18	4	
über 80	8	2	

Summa 750 Kranke davon gestorben 39 = 5,2% (alle mitgerechnet)

Es starben

Von allen 750 Aufgenommenen 39 = 5,2%
 In den ersten 36 Stunden moribund aufgenommen 14
 zu spät nach dem 7 Tag aufgenommen 9 23
 bleiben für Statistik von 727 starben 16 = 2,2%

463	Von 63 am 1 Krankheitstag Aufgenommenen starben			0	} 9
	159	"	2	4	
	141	"	3	4	
	100	"	4	1	
287	89	"	5	4	} 30
	64	"	6	5	
	134	"	7	21	
	Von 750 insgesamt			39	

ausheilen wie ich das sogar bei 3 Mukosusempyemen erlebte von 8 Empyemen heilten 4 ohne weiteres aus. Ebenso die Mehrzahl der serösen Pleuraexsudate bei welchen gelegentlich Entleerung durch Punktion notwendig wurde. Nicht ganz selten wurde trotz anfanglicher guter Wirkung nach einigen Tagen im gleichen Lappen ein Rezidiv beobachtet oder ein neuer Lappen befallen. Je intensiver und frühzeitiger mit der Behandlung eingesetzt wird, um so seltener sind solche Fälle. Bei schwerem Verlauf ist eine Mitbeteiligung der weichen Hirnhäute gelegentlich klinisch kaum festzustellen. Überrascht viel mehr bei der Sektion. Auch das Auftreten einer Endokarditis äußert sich nicht immer durch markante klinische Symptome.

Komplikationen bei 750 Kranken mit lobärer Pneumonie

- 16mal (2 1%) Pleuraempyem („mal Strept. viridans) (6 gest.)
- 23mal (3 0%) Pleuraexsudat
- 14mal neue Lappen befallen bzw. Rezidiv
- 2mal Lungenembolie (2 gest.)
- 4mal Lungeninfarkt
- 4mal Otitis (1 mal als Vorläufer)
- 4mal Meningitis + Endokarditis (4 gest.)
- 3mal Thrombose des Unterschenkels
- 4mal Ikterus
- 4mal schwerer Singultus
- 7mal gleichzeitig Gravidität, 2mal Früh 1 mal Totgeburt (gest.)
- 3mal Lungentuberkulose 2mal aktiviert
- 8mal Diabetes (alle geheilt)
- 1mal Agranulozytose starb an Lungenembolie
- 1mal doppelseitige leichte Fazialislähmung

Als besonders erfreulich darf die Tatsache gebucht werden, daß S P Behandlung der Pneumonie die übliche Verabreichung von Herz- und Kreislaufmitteln ganz außerordentlich einzuschränken gestattet. Der Vergleich der beiden Kurven des Kranken Heinrich W (Abb 7 und 8) der innerhalb von weniger als 2 Jahren zweimal bei uns wegen Pneumonie behandelt wurde, zeigt sehr deutlich den Unterschied des Krankheitsverlaufs und der angewandten Mittel.

Von *Nebenerscheinungen* der S P Behandlung sahen wir am häufigsten — in etwa $\frac{3}{4}$ aller Fälle — Übelkeit und Brechreiz, oft am 1. und 2. Tag am stärksten, wurde mit der oralen Verabreichung für 12 Stunden ausgesetzt, so wurde nicht selten das Mittel wieder besser vertragen. Wichtig ist, sofort nach Stellung der Diagnose möglichst 2 g, also 4 Tabletten in etwas Suppe, dünnem Haferbrei oder Fruchtsaft zu verabreichen, sodann alle 4 Stunden 1—2 Tabletten, so daß der Kranke innerhalb 5—6 Tagen etwa 20 g Eubasium erhält. Die anfänglichen großen Dosen sind offenbar notwendig, um nicht künstlich S P resistente Pneumokokkenstämme zu züchten. In der Praxis ist die fortlaufende Bestimmung des Blutspiegels an S P weder durch

sprechenden Letalitätsszahlen 35 resp 9%. Die Chemotherapie in Form von SP und STh vermag den Blutstrom von Pneumokokken zu reinigen, doch sind die Fälle mit Bakteriämie — wir sehen hier ab von der initialen Bakteriämie — immer schwer und bringen die Gefahr einer Mitbeteiligung von Endokard und Meningen mit.

Unter der Chemotherapie wird die Zahl der Komplikationen bei Pneumonie entschieden vermindert. Die untenstehende Tabelle enthält alle bei unseren 750 kranken beobachteten Komplikationen. Ein Pleuraempyem wird danach also nicht mit Sicherheit vermieden, kann aber unter weiterer SP Behandlung ohne chirurgischen Eingriff

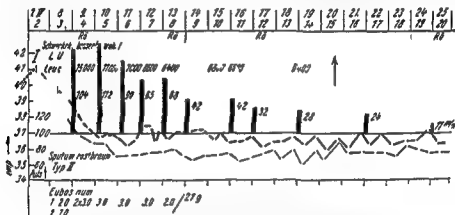


Abb 6 Walter F. 33-jähriger Arbeiter, schwere kruppöse Pneumonie des linken Unterlappens durch Typ II. Prompte Wirkung von Eubasium

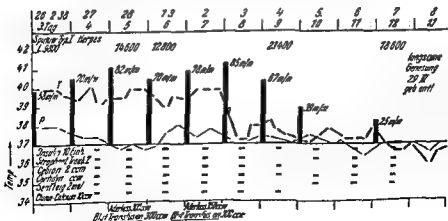


Abb 7 Heinr W. 29 Jahre Schlosser Pneumonie (Typ I) 2. Erkrankung Februar 1938 symptomatisch behandelt. Langsame Heilung!

Bei Pneumonie mit Empyem kann man, falls nötig, auch sehr erhebliche Mengen von SP ohne Nebenwirkung geben. Ein 51-jähriger Kranker mit Mukosuspneumonie und empyem erhielt beispielsweise vom 24 III bis 6 V 1941 insgesamt 180 g Eubasin per os, vom 15 bis 25 IV außerdem jeden 2. Tag je 3 g, insgesamt 30 g Eubasin intrapleural. Das Empyem heilte — ohne Operation! — restlos aus; die Leukozytenzahl am 2 V betrug 10600. Auch sonst keine Nebenwirkungen!

Bei einem anderen Kranken mit schwerer Lungenentzündung durch Pneumokokkus X und Staphylokokken entwickelte sich ein Empyem, welches gegen alle Erwartungen *nicht* operiert zu werden brauchte, vielmehr unter ausgiebiger peroraler und intrapleuraler Eubasinverabreichung langsam ausheilte bzw. durch Perforation in einen Bronchus sich entleerte. Der Kranke erhielt im Verlauf von 69 Tagen insgesamt 250 g Eubasin ohne Nebenerscheinungen.

Karl S., 49-jähriger Kraftfahrer 19.4 bis 1.7.1941 kommt am 1. Krankheitstag in schwerem Zustand mit doppelseitiger Unterlappenpneumonie zur Aufnahme. Im rostrauen Sputum Pneumokokkus Typ X in mäßiger Zahl und Staphylococcus aureus in größerer Zahl nachzuweisen. Erhält sofort Eubasin 4 mal 10 und Kreislaufmittel, trotzdem am 4. Tag Fieberanstieg und Herpes. Kein endgültiger Temperaturabfall. Pat. ist verwirrt und zeitweilig sehr unruhig. Es entwickelt sich ein Empyem links hinten unten, welches am 10. Krankheitstag punktiert wird; dicker Eiter mit reichlich Pneumokokkus Typ X. Auch die Röntgenuntersuchung zeigt links ein bis zur Lungenmitte reichendes Empyem. Pat. erhält fortlaufend 3 mal 10 Eubasin per os. Am 16. Tag werden 140 ccm Eiter abgelassen und anschließend 3 mal wöchentlich je 30 Eubasin solubile in die Pleura eingespritzt. Keine Operation! Allmählicher Abfall des Fiebers. Am 29.5 (42. Tag) wird im Sputum 150 ccm Eiter entleert, in den folgenden Tagen und Wochen bis zu 600 ccm. Es muß also das Empyem in den Bronchus durchgebrochen sein. Am 25.6 (69. Tag) werden nochmals 180 ccm Eiter durch Pleurapunktion entleert. Bis dahin hatte Pat. insgesamt erhalten per os 205 g durch intrapleurale Injektion 45 g insgesamt 250 g Eubasin! Keine Nebenerscheinungen, insbesondere keine Leukopenie, keine Anämie, keine Nierenstörung. Das Sputum wird allmählich immer weniger. Röntgenkontrolle am 7.7 ergibt nur noch kleinen Winkelerguß links unten und beginnende Schwartenbildung. Heilung.

Bei 71 Kranken mit para- und metapneumonischem Pleuraempyem hatte Grunke (Breslau) mit intrapleuraler Globucidbehandlung vorzügliche Erfolge. Der Erguß (höchstens 1000 ccm) wird abpunktiert, falls er sehr dick ist, die Pleurahöhle mit physiologischer Kochsalzlösung ausgespült und dann 10–20 ccm = 2–4 g Globucid intrapleural injiziert. Dies wird zunächst alle 2–3 Tage später seltener wiederholt, bei längerem Fortbestehen wird auch Globucid per os mehrmals als Stoß eingeschaltet. Von den 71 Kranken mußten 5 später doch noch operiert werden, 2 davon starben, von den konservativ Behandelten kamen 4 zum Exitus. Die Pneumokokken verschwinden meist nach wenigen intrapleuralen Globucidgaben. Waren

Bei Pneumonie mit Empyem kann man, falls nötig, auch sehr erhebliche Mengen von EP ohne Nebenwirkung geben. Ein 51-jähriger Kranker mit Mukosuspneumonie und empyem erhielt beispielsweise vom 24 III bis 6 V 1941 insgesamt 130 g Eubasin per os, vom 15 bis 20 IV außerdem jeden 2. Tag je 3 g, insgesamt 30 g Eubasin intrapleurale. Das Empyem heilte — ohne Operation! — restlos aus; die Leukozytenzahl am 2 V betrug 10000. Auch sonst keine Nebenwirkungen!

Bei einem anderen Kranken mit schwerer Lungenentzündung durch Pneumokokkus λ und Staphylokokken entwickelte sich ein Empyem, welches gegen alle Erwartungen nicht operiert zu werden brauchte, vielmehr unter ausgiebiger peroraler und intrapleuraler Eubasinverabreichung langsam ausheilte bzw. durch Perforation in einen Bronchus sich entleerte. Der Kranke erhielt im Verlauf von 69 Tagen insgesamt 350 g Eubasin ohne Nebenerscheinungen.

Karl S., 49-jähriger Kraftfabrikarbeiter 19.4 bis 15.7 1941 kommt am 1. Krankheitstag in schwerem Zustand mit doppelseitiger Unterlappenpneumonie zur Aufnahme. Im rostbraunen Sputum Pneumokokkus Typ λ in mäßiger Zahl und Staphylococcus aureus in größerer Zahl nachzuweisen. Erhält sofort Eubasin 4mal 10 und Kreislaufmittel, trotzdem am 4. Tag Fieberanstieg und Herpes. Kein endgültiger Temperaturabfall. Pat. ist verwirrt und zeitweilig sehr unruhig. Es entwickelt sich ein Empyem links hinten unten, welches am 17. Krankheitstag punktiert wird; dicker Eiter mit reichlich Pneumokokkus Typ λ . Auch die Röntgenuntersuchung zeigt links ein bis zur Lungenmitte reichendes Empyem. Pat. erhält fortlaufend 3mal 10 Eubasin per os. Am 22. Tag werden 140 ccm Eiter abgelassen und anschließend 3mal wöchentlich je 30 Eubasin subcutane in die Pleura eingespritzt. Keine Operation! Allmählicher Abfall des Fiebers. Am 29.5 (4. Tag) wird im Sputum 150 ccm Eiter entleert, in den folgenden Tagen und Wochen bis zu 600 ccm. Es muß also das Empyem in den Bronchus durchgebrochen sein. Am 25.6 (59. Tag) werden nochmals 180 ccm Eiter durch Pleurapunktion entleert. Bis dahin hatte Pat. insgesamt erhalten per os 205 g durch intrapleurale Injektion 45 g, insgesamt 250 g Eubasin! Keine Nebenerscheinungen, insbesondere keine Leukopenie, keine Anämie, keine Nierenstörung. Das Sputum wird allmählich immer weniger. Röntgenkontrolle am 7.7 ergibt nur noch kleinen Winkelerguß links unten und beginnende Schwartenbildung. Heilung.

Bei 71 Kranken mit pur und metapneumonischem Pleuraempyem hatte Grunke (Breslau) mit intrapleuraler Globucidbehandlung vorzügliche Erfolge. Der Erguß (höchstens 1000 ccm) wird abpunktiert, falls er sehr dick ist, die Pleurahöhle mit physiologischer Kochsalzlösung ausgespült und dann 10–20 ccm = 2–4 g Globucid intrapleural injiziert. Dies wird zunächst alle 2–3 Tage später seltener wiederholt. Bei längerem Fortbestehen wird auch Globucid per os mehrmals als Stoß eingeschaltet. Von den 71 Kranken mußten 5 später doch noch operiert werden, 2 davon starben. Von den konservativ Behandelten kamen 4 zum Exitus. Die Pneumokokken verschwinden meist nach wenigen intrapleuralen Globucidgaben. Waren

fürbar noch unbedingt nötig, auch gehen ja klinischer Erfolg und Höhe des Blutspiegels durchaus nicht stets parallel

Abb 9 zeigt den Blutspiegel bei einem schweren Fall von Mukosuspneumonie beider Unterlappen. Der 38-jährige Kranke erhielt 5—3mal täglich SP (Eubasin) per os, außerdem noch längere Zeit 3mal täglich 8 mg Strychnin i m.

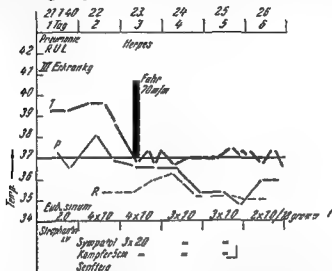


Abb 8 Derselbe Kranke, wie Kurte Abb 7 31 Jahre, Januar 1940 *Pneumonie*
(Typ I) 3 Erkrankung, anfangs schwer, rasche Heilung nach Eubasinum

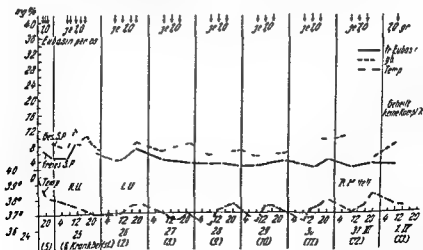


Abb 9 Konzentration von EP im Blute bei schwerer Pneumonie

Pneumonie mit geringem physikalischem Befund rechts hinten unten. Pat. erhält sofort 2mal 0,5 Eubasin am 3. Krankheitstag eben o am 4., das Fieber fällt schon in der Nacht vom 3. auf 4. Tag ab so daß am 5. Tag mit Eubasin ausgesetzt wird. Am Abend dieses Tages wieder Fieberanstieg schlechteres Allgemeinbefinden, Hustenreiz, Brustschmerz rechts unten. Daraufhin vom 6. bis 10. Krankheitstag nochmals Eubasin mit sofortiger Entfieberung und glatter Heilung. Am 11. Krankheitstag Röntgendurchleuchtung geringes Reinfiltrat im rechten Mittelfeld.

Also mittelschwere zentrale Pneumonie die zunächst auf Eubasin gut anspricht nach zu frühem Aussetzen des Mittels erfolgt nochmals Temperaturanstieg.

In Fällen, wo die Chemotherapie wirkungslos bleibt könnte die Krankheit durch einen chemotherapieresistenten Pneumokokkenstamm hervorgerufen sein. Sjöstedt und Mitarbeiter (Lund) prüften rund 120 Pneumokokkenstämme mit Zusatz von SP in Verdünnung von 1:3000 bis 1:640000. Die SP-Resistenz der Pneumokokken nimmt zu wenn man sie durch Mäuse passieren läßt die gleichzeitig mit SP behandelt werden und zwar innerhalb von 2—3 Tagen. Von Natur aus chemoresistente Pneumokokkenstämme sind sehr selten, wie auch Grumbach und Hegglin (Zürich) betonen. Die Mehrzahl der sogenannten Virager, die übrigens nicht immer nur die schweren Formen der Pneumonie betreffen erklären sich als Pneumonien deren Erreger (nicht-hämolytische Streptokokken, Staphylokokken, Influenzabazillen) auf S.A. Präparate überhaupt wenig ansprechen. Auch die neuerdings aus USA häufiger berichteten sogenannten Virus-Pneumonien reagieren auf S.A. nicht. Mit ihnen verwandt bzw. identisch sind die sulfonamidresistenten benignen infektiösen Bronchopneumonien ohne Leukozytose (Gsell und Engel).

Auch die Friedländer Pneumonien reagieren schlecht auf S.A. ebenso natürlich die tuberkulösen Pneumonien. Am häufigsten ist wohl ein Darniederliegen der Abwehrkräfte des Organismus schuld (Lebensalter, zu später Beginn der Behandlung, interkurrente Krankheiten, eitrige Komplikationen).

Daß bei S.A. behandelter Pneumonie die Zahl der Rezidive häufiger ist als früher, wurde sowohl von Hegglin wie von mir festgestellt, ersterer hatte 3,7% ich selbst 4%. Man kann mit Bürger der unter 547 mit SP Behandelten 68% Rezidive sah. Früh- und Spätrezidive teils 2—4 teils 8—14 Tage nach der Entfieberung unterscheiden sowie isotope und heterotope Rezidive falls sie am ursprünglichen Sitz der Erkrankung oder in anderen Lappen auftreten. Es muß wohl angenommen werden daß die Lahmung der Krankheitserreger durch die Sulfonamidtherapie und die immunatorischen Gegenregulationen des Organismus herabsetzt. Nach Mater und Grumbach (Zürich) die mit SP oder STh behandelte Pneumonien fortlaufend auf ihren Agglutinationshalt untersuchten gibt letzterer

die Erreger des Empyems Streptokokken oder Staphylokokken oder Anaerobier oder 1/2 Mischinfektion vor, so erfolgte die Resorption langsamer

Zyanose sahen wir bei unseren Kranken nicht häufiger als eben überhaupt bei Pneumonie zu beobachten. Störungen des Blutbildes, insbesondere Anämie, traten nie auf, einmal stellte sich nach verzettelter Verabreichung von insgesamt 53 g Eubasium, die aber nicht regelmäßig eingenommen worden waren, eine Agranulozytose ein. Der Betreffende starb an Lungenembolie und ausgedehntem Lungeninfarkt (s. Kap. XVIII). Niemals sah ich Nierenstörungen. Symptome seitens des Nervensystems oder zerebrale Erscheinungen.

In besonders schweren Fällen wird mit Vorteil das SP zunächst rein *intravenos* zugeführt, z. B. in den ersten 2 mal 24 Stunden 4 bis 6 mal 1 Ampulle zu 3 g Eubasin solub. v. Auch Klimesch empfiehlt die i. v. Zufuhr von SP (2 mal täglich 2 g entsprechend 2 Ampullen zu je 3,8 ccm) oder Eubasinum solubile verdünnt mit Aqua dest., Euphyllin phys. Kochsalzlosung. Nach Winters und Mitarbeiter sind Kandidaten für diese i. v. Zufuhr alle Kranken, die kein Serum bekommen können oder SP wegen Übelsein und Erbrechen nicht einnehmen können oder wegen Koma oder Delirien nicht dazu imstande sind. Sie empfehlen, jeweils vor der Injektion 3—5 g SP in 50 bis 100 ccm physiologischer Kochsalzlosung zu lösen und innerhalb 10 bis 30 Minuten zu injizieren. Auch bei der i. v. Zufuhr wird gelegentlich über Übelsein geklagt, die Konzentration des SP im Mageninhalt ist immerhin so hoch, daß sie für die Entstehung von Übelsein und Erbrechen wesentlich in Betracht kommt, ohne daß man gleich an eine zentrale Wirkung des Mittels denken mußte.

Die SP Therapie ist anwendbar bei jedem Kranken mit Pneumonie. Selbst solche mit schon eingetretenem Lungenodem, mit Coma diabeticum mit Uramie haben wir von ihrer Pneumonie wieder genesen gesehen. Auch Gravidität oder alte Tuberkulose sind keine Gegenindikation, sogar einem Pneumoniker mit blutendem Magengeschwür gab ich Eubasinum mit Erfolg!

Einzelne Versager wird man immer wieder auch bei der SP Behandlung der Pneumonie erleben. Zum Teil bei SA-resistenten Pneumokokken, zum Teil bei Pneumonien, die nicht durch Pneumokokken bedingt sind, vielfach aber auch wegen ungenügender Dosierung und vor allem zu frühem Aussetzen des Mittels. Die folgende Krankengeschichte zeigt eine mittelschwere zentrale Pneumonie bei 9-jährigem Mädchen, die zunächst auf kleine Dosen Eubasin gut an sprach nach zu frühem Aussetzen des Mittels stieg aber die Temperatur noch mals an.

Inge Nie., 9 Jahre alt, wird am 28. 4. (9. Krankheitstag) mit hohem Fieber, Nasenflügelatmen und starkem Husten eingeliefert. Es findet sich eine zentrale

Pneumonie mit geringem physikalischem Befund rechts hinten unten. Pat. erhält sofort 2 mal 0,5 Eubasin am 3. Krankheitstag ebenso am 4. das Fieber fällt schon in der Nacht vom 3. auf 4. Tag ab so daß am 5. Tag mit Eubasin ausgesetzt wird. Am Abend dieses Tages wieder Fieberanstieg schlechteres Allgemeinbefinden Hustenreiz Bruststiche rechts unten. Daraufhin vom 8. bis 10. Krankheitstag nochmals Eubasin mit sofortiger Entfieberung und glatter Heilung. Am 11. Krankheitstag Röntgendurchleuchtung geringes Restinfiltrat im rechten Mittelfeld.

Also mittelschwere zentrale Pneumonie die zunächst auf Eubasin gut anspricht nach zu frühem Aussetzen des Mittels erfolgt nochmals Temperaturanstieg.

In Fällen, wo die Chemotherapie wirkungslos bleibt könnte die Krankheit durch einen chemotherapieresistenten Pneumokokkenstamm hervorgerufen sein. Sjöstedt und Mitarbeiter (Lund) prüften rund 120 Pneumokokkenstämme mit Zusatz von SP in Verdünnung von 1:5000 bis 1:640000. Die SP-Resistenz der Pneumokokken nimmt zu wenn man sie durch Mäuse passieren läßt die gleichzeitig mit SP behandelt werden, und zwar innerhalb von 2—3 Tagen. Von Natur aus chemoresistente Pneumokokkenstämme sind sehr selten wie auch Grumbach und Hegglin (Zürich) betonen. Die Mehrzahl der sogenannten Veräger, die übrigens nicht immer nur die schweren Formen der Pneumonie betreffen (klären sich als Pneumonien deren Erreger (nicht-hämolytische Streptokokken, Staphylokokken, Influenzabazillen) auf SA-Präparate überhaupt wenig ansprechen. Auch die neuerdings aus USA häufiger berichteten sogenannten Virus-Pneumonien reagieren auf SA nicht. Mit ihnen verwandt bzw. identisch sind die sulfonamidresistenten benignen infektiösen Bronchopneumonien ohne Leukozytose (Gsell und Engel).

Auch die Friedländer-Pneumonien reagieren schlecht auf SA, ebenso natürlich die tuberkulösen Pneumonien. Am häufigsten ist wohl ein Darniederliegen der Abwehrkräfte des Organismus schuld (Lebensalter, zu später Beginn der Behandlung, interkurrente Krankheiten, eitrige Komplikationen).

Daß bei SA-behandelter Pneumonie die Zahl der Rezidive häufiger ist als früher, wurde sowohl von Hegglin wie von mir festgestellt, ersterer hatte 3,7%, ich selbst 4%. Man kann mit Burger der unter 547 mit SP Behandelten 68% Rezidive sah. Früh und Spätrezidive, teils 2—4, teils 8—14 Tage nach der Entfieberung unterscheiden, sowie isotope und heterotope Rezidive falls sie am ursprünglichen Sitz der Erkrankung oder in anderen Lappen auftreten. Es muß wohl angenommen werden daß die Lähmung der Krankheitserreger durch die Sulfonamidtherapie auch die immunisatorischen Gegenregulationen des Organismus herabsetzt. Nach Mayer und Grumbach (Zürich), die mit SP oder STh behandelte Pneumonien fortlaufend auf ihren Agglutiningehalt untersuchten gibt letzterer

nur ein unvollständiges Bild der Immunitätslage des Organismus in sofern als der klinische Verlauf und das Auftreten eventueller Komplikationen in keiner Beziehung zum Auftreten und zur Höhe des Agglutiningehaltes stehen

Als „Eubasinversager“ könnte der folgende Fall aufgefaßt werden

Die 40jährige Frau erkrankt am 3. 4. 43 mit Husten, Nachtschweiß, Fieber und bald darauf Stichen in der rechten Brustseite. Aufnahme ins Krankenhaus am zweiten Krankheitstag mit Pneumonie des rechten Unterlappens. Trotz Eubasin, anfangs 4mal 10, später 3mal 10 täglich insgesamt 32 g bis zum 1^o Krankheitstag keine richtige Entfieberung. Am 8. Tag schon durch Probepunktion trüb-seröses Pleuraexsudat (Kultur steril) nachgewiesen, desgleichen am 12. Krankheitstag klar-serös wiederum steril. Erst in der 6. Woche allmählicher Rückgang des Fiebers, nachdem inzwischen noch Gelbsucht am 1^o Krankheitstag aufgetreten war (Ansteckung mit Hepatitis epidemica?). Sekundäre Anämie, die nur langsam zurückgeht, hohe Senkung bis 130 ebenfalls langsam abklingend. Ausheilung unter Zurückbleiben einer Pleuraschwarte rechts unten.

Hochstwahrscheinlich hatte sich schon sehr frühzeitig ein Pleuraerguß eingestellt, der auf die Eubasinbehandlung nicht mehr ansprach.

Sogar bei einem Kranken mit lymphatischer Leukämie, welcher mit einer Lungenentzündung des linken Unterlappens am 2. Krankheitstag bei uns aufgenommen wurde, verlief diese Pneumonie unter Eubasin sehr glatt. Am 6. Krankheitstag kam es zwar noch zur Mitbeteiligung des rechten Mittellappens, dann erfolgte glatte Heilung. Interessant war, daß die anfängliche Leukozytenzahl von 64000 bei reichlicher Eubasinverabreichung (40 g in 16 Tagen) von 64000 zunächst auf 65000 am 11. Krankheitstag anstieg, um dann nur langsam abzufallen.

Aus folgender tabellarischen Zusammenstellung unserer 39 Todesfälle geht hervor, daß bei der Mehrzahl derselben nicht eine einfache Pneumokokkenpneumonie zum Tode führte, sondern besondere Verhältnisse vorlagen, welche die Wirkung der SP-Behandlung unmöglich machten. Vor allem Mischinfektionen, zu späte Aufnahme Empyem und andere Komplikationen. Oftmals kann schon klinisch aus dem Versagen der SP-Wirkung ein Schluß auf besondere Verhältnisse gezogen werden. Daß es sich gar nicht um Pneumonie, sondern vielleicht um Tuberkulose oder Bronchialkarzinom oder — wie ich dies in 2 Fällen sah — Psittakose handelt. Für die Kontrolle solcher scheinbarer Versager ist die bakteriologische Untersuchung von Sputum und Blut besonders wichtig.

Eine andere Frage ist, ob nicht die rasche Kuppierung der Pneumonie durch SA-Behandlung einen unvollkommenen Ablauf der Immunisierungsvorgänge bedingt und damit die Neigung zu Rückfällen bzw. späteren Neuerkrankungen begünstigt. Bei der bekannten Neigung des Pneumoniekranken während seines Lebens mehrfach an Lungenentzündung neu zu erkranken — ich sah ohne SA-Behandlung bei demselben Kranken innerhalb 20 Jahren 12mal eine Pneumonie auftreten! —, ist die Frage schwer zu beantworten. Jedenfalls

A. K. St. Georg Hamburg Oktober 1938 bis 31.3.1941
Todesfälle unter 7.0 Fällen akuter Pneumonie

Alter (Jahre)	Aufge- nommen	Ge- storben	Sitz	Eubasium	
	am K	heilt tag		g	
1 63	8	9	LU	30	moribund aufgen
2 63	7	8	PO	30	Mukosus Herzkreislauf schwäche
3 54	3	4	LU	30	moribund
4 49	6	9	RU LO	80	sehr schwer moribund
5 58	9	17	RU RO	000	mit Pleuraempyem auf genommen
6 40	8	9	LU LO RU	40	sehr schwer moribund auf genommen
7 68	15	21	LU LO	110	sehr schwer Pleuraempyem
8 45	11	20	PU	200 + 280	Pneumok. Endokarditis und Meningitis
9 72	5	10	RO	100	Am 8 Tag RU
10 73	2	8	RU	110	Mischflora (Staphyloc. aur Inf Baz Typ II u III)
11 82	5	6	RU	50	Rechtsinsuff. Pleuraempyem Herzaneu- rysmia
12 98	4	17	RU	ab 7 Tag	Mukosus 1. mal Lungen embolie
13 52	3	16	RU LU	120 150	Staphyloc. aur Pleura- empyem (Staphyloc.)
14 49	7	19	RU RO	150	Herzinsuffizienz
15 61	9	47	RU	120	Mukosus hochgr. Em- physem
16 60	7	8	R u L	600	moribund aufgenommen Lungenödem
17 54	10	17	RO	030	Ikterus
18 86	60	80	RU	50	moribund aufgenommen
19 42	10	15	PU	100	Bakt versch. Art keine Pneumokokken!
20 60	100	110	LU	600	Mukosus! Moribund auf genommen
21 74	140	160	RU LU	500	Herzmuskelschwäche
22 54	80	430	RU LU	40	Pleuraempyem Rechts- insuffizienz
23 51	7	16	RM RU LU	200	Staphyl. aur hamol. keine Pneumokokken Obd. Absced. Bronchopneum beiderseits
24 60	80	n 4 Wo	Pleur RU	19 + 230	Embolie und Infarkt RU
25 50	3	n 3 Wo	später Pneum ganze Lunge	23 + 150 m	Agranulozyt
26 38	3	8	RU RO M1	6 + 100 m	sehr schwer nicht ent- fiebert Typ X schwer

Alter (Jahre)	Aufge- nommen	Ge- storben	Sitz	Eubasium	g	
27	38	8	11	RU RO LU LO	6 + 5 i m	sehr schwer <i>Meningitis</i>
28	50	■	■ 6 Wo	LO LU	18 später Albucid	sehr schwer chronische Pneumon LO Endo karditis, <i>Meningitis</i>
29	57	5	14	RU LU	28	
30	34	2	9	LU Typ X	23	Wochenb. starke <i>Kypho- scol</i> mit Rechtsinsuff.
31	53	6	18	Re Lunge	35	
32	63	8?	9?	RO	4	m Lungenödem aufgen. koronarskl.
33	44	12	13	PU LU	7	keine Pneumokokken <i>Staphyloc. aureus</i>
34	53	2	n 2 Wo	Re Lunge	25	Typ I und <i>Staphyloc. au- reus</i>
35	54	5	11	RO RU	5 + 2 i m Gibazol	Mukosus? <i>Gray mens</i> VIII toter Anenze- phalus
36	59	2?	4?	RU RO	3? 38	
37	61	6?	7?	L Lunge	2? + 3 i m 6? + 3 i m	dekomp. Mitralstenose moribund aufgenommen <i>Kyphose</i>
38	48	8	32	RU RO	3 + 26	Blutkultur <i>Streptokokken</i>
39	71	20	44	RO RU	23	Empyem PO chronische karnif. Pneumon

schützt auch Pneumokokkenserum nicht vor gehäuften Anfällen, wie die Beobachtung von Bigg und Harvey lehrt

Ein 20-jähriger Mann machte innerhalb 50 Tagen vier aufeinanderfolgende Pneumonien durch Typ II VI XLIV und XV durch. Er hatte zunächst 250 000 Einheiten typenspezifisches Pneumokokkenserum erhalten, später 51 peroral insgesamt 65 g. Es folgte nach der 4. Pneumonie ein Leukozytensturz bis auf 1200 mit nur 6% polymorphkernigen. Tod am 50. Behandlungstag. Obduktion: kleines abgekapseltes Empyem, Lungenabszeß im rechten Oberlappen, organisierter Thrombus in der zuführenden Pulmonalarterie, Schwellung von Leber und Niere, Thrombose der rechten Femoralvene.

Also ein Versager sowohl der Serum- wie der Chemotherapie mit vier Relapsen durch vier verschiedene Pneumokokkentypen!

Bei einem 59-jährigen Arbeiter erlebte ich während des Jahres 1940 unter SP-Behandlung dreimal eine Pneumonie.

Er wurde am 12. 2. 1940 (3. Krankheitstag) wegen mittelschwerer Pneumonie des rechten Unterlappens (2. Pneumonie seines Lebens) aufgenommen und war schon am nächsten Tag unter SP fieberfrei. Am 3. 5. 1940 3. Pneumonie des rechten Unterlappens leicht, fast ohne Fieber, am 19. 7. 1940 4. Pneumonie am 2. Krankheitstag aufgenommen, ab 4. Tag fieberfrei, am 10. Krank-

heitstag noch Restinfiltration im rechten Unterlappen Pat. hatte im Februar 100 im Mai 15,0 und im Juli 100 SP (Eubasin) per os erhalten.

Larsson hat kürzlich über Obduktionsbefunde berichtet die bei einem Teil der mit SP behandelten Pneumonien im St. Eriks Krankenhaus zu Stockholm erhoben wurden es fielen pneumonische Veränderungen auf, die vom gewohnten Bild der Lobärpneumonie wesentlich abwichen. Es ergaben sich 2 Typen der eine gekennzeichnet durch multiple kleine leukozytenreiche nekrotische Herde der andere durch chronisch indurative makrophagenreiche Prozesse. Larsson schildert aus der 1. Gruppe 7, aus der 2. Gruppe 6 Fälle. Die beobachteten Nekrosen waren nicht vom Typus der in der Literatur bekannten sogenannten apudriden anämischen Nekrosen sondern müssen nach Larsson mit der SI-Behandlung in Zusammenhang gebracht werden. Zur Erklärung der nekrotischen Veränderungen konnte an MethHb-Bildung gedacht werden oder an Leukozytenanhäufung oder an eine Verlängerung der Krankheitsdauer durch das SP. Letztere Erklärung trifft für die chronisch indurativen Fälle sehr wahrscheinlich zu. Das akute Stadium der Krankheit wird durch die Wirkung des SP überwunden aber doch nicht vollkommen, die fortgesetzte Zufuhr von SP hat den Verlauf noch mehr verlängert und es sind indurative Prozesse eingetreten. Die verabreichten SP-Mengen waren recht erheblich und schwankten von 28 g in einigen Tagen bis zu 113 g in 23 Tagen im Durchschnitt wurden etwas über 30 g verabreicht.

Eggers (Halle) verfolgte bei 86 Kranken die wegen sicherer lobärer Pneumonie mit SP, STh oder Tibatin behandelt waren die Lösung des pneumonischen Infiltrates röntgenologisch. Er fand bei 18 jugendlichen Kranken (16 bis 25 Jahre) durchweg verhältnismäßig rasche Resorption die bis zum 14. spätestens 25. Krankheitstag beendet war, die Verschattung hellte sich gleichmäßig und an mehreren Stellen zugleich auf. Bei 73 älteren (26—82 Jahre alten) Kranken waren die Lösungsbilder anders am Ende der 3. Woche bzw. in der 4. Woche traten bei unregelmäßigem Rückgang von Intensität und Ausdehnung der pneumonischen Verschattung deutliche Ringschatten mit zentraler Aufhellung zumeist mit Randverdichtungen im Ober- und Mittelfeld auf die von vermehrten Flecken und Streifenschatten umgeben waren. Diese Lösungsbilder fanden sich besonders bei schweren Pneumonien die ohne BA-Behandlung früher wohl kaum durchgekommen wären. Bei ihnen waren die Resorptionszeiten durchweg auf 5—7 Wochen verlängert. Eine Tub. Genese dieses Lösungsbildes konnte mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

Zeldenbruch und Verkinde beobachteten in 4 Fällen tödlich verlaufender Pneumonien die mit SP behandelt waren Nekro-

im entzündlichen Lungengewebe und erwagen die Möglichkeit, daß diese Nekrosen auf örtlicher Anaphylaxie beruhen und der tödliche Verlauf ganz oder teilweise die Folge einer allgemeinen Anaphylaxie ist

Solche eigenartigen Röntgenbilder treten auch nach Pyrimalbehandlung auf, wie in nachfolgendem Fall

Frau Paula M. 54 Jahre alt, 16 2—24 3 1943 Keine wesentlichen Krankheiten Vor 11 Tagen Husten Seitenstiche offenbar Fieber behandelt sich selbst mit Umschlägen Am 16 2 Arzt gerufen der sie wegen Pleuritis einweist. Hat außen keine Sulfonamide erhalten und kommt am 7 Krankheitstag bereits fieberfrei zur Aufnahme Physikalisch massive Verdichtung des re Ober und Mittellappens nachzuweisen Erhielt täglich 4mal 2 Tabletten Pyrimal insgesamt 28 g Blutsenkung am 8 Tag 124 komplikationsloser Verlauf am 16 Krankheitstag 40 mm Das Röntgenbild am 15 Krankheitstag ergab rechtes Zwerchfell in der Beweglichkeit eingeschränkt im rechten Oberfeld eine nach unten scharf abgegrenzte vorwiegend streifige Verschattung innerhalb der man kleine Aufhellungsherde erkennen kann Die übrigen Lungenfelder bieten normale Transparenz und Zeichnung Es handelt sich um eine in Rückgang begriffene pneumonische Infiltration rechts oben mit feinen Abszeßbildungen wie sie von unseren Röntgenologen verschiedentlich nach Eubasingabe beobachtet wurde (24 2) Das Sputum zeitweise etwas geballt, war niemals eotid und ziemlich spärlich Spätere Röntgenkontrolle am 24 Krankheitstag ergab, daß die Verschattung innerhalb der sich kleine bis erbsgroße Aufhellungs herde erkennen ließen weiter zurückgegangen war, ebenso am 27 Krankheits tag Am 24 3 (43 Krankheitstag) wurde Patientin mit 3,2 kg Gewichtszunahme und Blutsenkung von 18 mm gebessert zum Kassenarzt entlassen

Wird die Ausbildung einer Immunität im Verlauf einer S A Behandlung durch Kuppierung und Milderung des Krankheitsverlaufs beeinträchtigt? Hierüber liegen bisher nur wenige, zum Teil widersprechende Angaben auf Grund der Tierversuche vor Gordonoff und Mundel (Bern) fanden im Mausexperiment keine Anhaltspunkte dafür, daß Pneumokokken (Typ I) durch S P an ihrem antigenen Vermögen einbüßen Auch in vivo behindert S P die Entstehung einer aktiven Immunität nicht Daß der Grad der entstehenden Immunität durch eine frühzeitige intensive Chemotherapie herabgesetzt wird, ist möglich, aber bisher nicht zu entscheiden

Eine von Sylla in der Med Klin 1940 eingeleitete Aussprache über die Behandlung der Pneumonie hat gezeigt, daß damals jedenfalls in Deutschland die Chemotherapie der Pneumonie noch nicht allgemein anerkannt wurde Von den meisten aber die sich eingehend damit beschäftigten, wird sie als Methode der Wahl anerkannt Eine derartige Senkung der Letalität wie wir sie in den letzten Jahren durch eine energisch durchgeführte S P Behandlung der Pneumonie erleben, kann vernünftigerweise gar nicht anders denn als ein durchschlagender Erfolg dieser Therapie gedeutet werden Martini hat kürzlich zugegeben daß gerade unsere Hamburger Erfahrungen fast mit der Sicherheit eines Experimentes die Senkung der Pneumonie

letalität durch SP Behandlung beweisen. Zur selben Zeit, als ich in St. Georg unter SP die Letalität auf 5% senken konnte, hatte Jacob in dem von ihm geleiteten, St. Georg ganz benachbarten Marienkrankenhaus bei der üblichen Behandlung ohne SP noch 32% Letalität, späterhin mit SP nur noch 6%. Ein so vorsichtiger Beurteiler wie Dietlen kommt auf Grund eigener Erfahrungen — wie wir — zu dem Schluß, „Die Eubasinbehandlung der kruppösen Lungenentzündung kann heute als das einfachste, sicherste und billigste Verfahren als das Verfahren der Wahl gelten.“

Auch für den Landarzt, und gerade für ihn, wird das Eubasinum zum unentbehrlichen Rüstzeug gehören wie aus den Ausführungen von Bensch hervorgeht. „Pneumonische Infektionen aller Art waren bis in die jüngste Vergangenheit für den beschäftigten Landarzt eine ständige Quelle besonderer Sorge und Unruhe. Das ist mit der Einführung des Eubasinums grundsätzlich anders geworden. Wiederholt befand sich das schwerkranke Kind von gestern bereits am nächsten Tag unter den spielenden Geschwistern.“

Auch Scharpff empfiehlt SP „gelegentlich“ für die Behandlung der Pneumonie in der Praxis.

Interessante Ergebnisse von Grundumsatzuntersuchungen bei Lungenentzündung vor und während der Einwirkung von SA hat Schulz in der Leipziger Medizinischen Gesellschaft am 16. II. 1942 mitgeteilt. Bei frühzeitig einsetzender SA-Behandlung kehrte der Grundumsatz nach der Entfieberung um so rascher zur Norm zurück, je früher und intensiver die Behandlung eingeleitet worden war. Wo sie längere Zeit hinausgezögert war, war der Grundumsatz trotz Rückgangs der Temperatur oft mehrere Wochen lang erhöht.

Jasonni (Bologna) berichtete über 39 mit SP behandelte Pneumonie und 29 Bronchopneumoniefälle, die fast alle sehr schwer waren (bösartiges epidemisches Auftreten). Die Letalität betrug nur 11,76%. Bei den Lobärpneumonien war die Wirksamkeit der SP-Behandlung stets sehr deutlich, teilweise überraschend, bei den Bronchopneumonien weniger auffallend. In einigen Fällen, in welchen die Leukozytenzahl trotz Entfieberung hoch blieb, kam es in der Folge zu einem Wiederaufflackern des Prozesses oder zu einer Komplikation. Aus dem Verhalten der Leukozytose läßt sich also vielleicht die therapeutische Wirksamkeit des SP bewerten.

Auffallend *schlechte Erfolge* mit SP bei der Behandlung von Pneumonien hatte Koch (Wiesbaden). Schon die Durchführung der SP-Tabletten-Behandlung stieß in 60% aller Fälle auf Schwierigkeit (Erbrechen, Leibschmerzen, Diarrhöen). Infolgedessen ging Koch zu Injektionen oder rektaler Verabreichung über, täglich 3–4 g SP. Bei dieser Behandlungsart und bei den Fällen, welche Tabletten ver-

trugen, trat in 45% nach anfänglicher Temperatursenkung 2—3 Tage später ein neuer Fieberanstieg mit schlechtem Allgemeinbefinden auf. Dieses 2. Krankheitsstadium war entschieden schwerer und ernster als der erste Fieberanfall. Koch glaubt nicht, daß es sich dabei um eine Unterdosierung gehandelt habe, ebenso wenig um einen allergischen Vorgang oder eine Überempfindlichkeit. Vielmehr nimmt er ein Wiederaufflammen der Pneumonie nach einer Pseudokrise an. Eine Abkürzung der Krankheit trat nach SP-Behandlung nicht ein, auch Komplikationen (Empyeme, Kreislaufschäden) wurden nicht verhütet, der Einzelfall zeigte aber unter SP-Wirkung zumeist eine deutliche Entgiftung. Praktisch wichtig ist die Kenntnis der Pseudokrisen unter SP-Behandlung, damit nicht die erfolgversprechende Therapie vorzeitig abgebrochen wird. Kochs Kranke wurden verhältnismäßig frühzeitig ins Krankenhaus eingewiesen: von 112 behandelten Kranken kamen zur Aufnahme am 1. Krankheitstag 11, am 2.—4. Tag 67, am 5. Tag 12, am 6. und später 22. Von den 78 Frühfällen entfielen 60 auf die Versager. Es starben von diesen 112 Fällen 23 = 21%. Im Jahre 1939 starben unter Chininbehandlung von 118 Fällen 29%. Koch dankt bei dieser auffallend schlechten Einwirkung an epidemiologische Schwankungen und regionale Einflüsse, z. B. sollen die Kranken der Wiesbadener Gegend besonders empfindlich gegen per os zugeführte Medikamente sein, trotzdem vertrugen aber fast alle Meningitiskranken die SP-Tabletten ohne Beschwerden.

Eine Erklärung dieser ungünstigen Ergebnisse kann ich nur in ungenügender Zufuhr oder mangelhafter Resorption des SP erblicken. Die Art des verabreichten Präparats und die Gesamtdosis sind nicht angegeben.

Während Wiele und Ibeling in Essen bei 112 Fällen mit SP-Behandlung 16% verloren, hatte Strangmann bei 67 Pneumonien mit SP eine Letalität von 12% und Stiegert (Brandenburg) mit Eubasin keine geringere Sterblichkeit als mit Chinin. Gegen seine Schlußfolgerungen hat sich schon Follmer (Breslau) gewandt (zu geringer Dosierung?).

Bei bilärer Pneumonie scheut man sich nicht, SP in der üblichen Dosis anzuwenden, unter gleichzeitiger Verabreichung von größeren Mengen Traubenzucker. Ich sah mehr als ein Dutzend solcher Fälle mit SP ausheilen. Auch Burger (Leipzig) glaubt nicht, daß durch das SP schwere Parenchymschädigungen der Leber bei der Pneumonie gesetzt werden, vielmehr der Ikterus bei der bilären Pneumonie durch die Pneumokokken bzw. deren Toxine bedingt sei, er schließt „den Eindruck, daß 9 Fälle schwerster bilärer Pneumonie ihr Schicksal nur der konsequenten Durchführung der SP-Behandlung verdankten“ mit der Sicherheit.

Nach Solomon (New York) ist die chronische Friedländerinfektion der Lungen wahrcheinlich viel häufiger als allgemein bekannt ist. Sie läuft oft unter der Diagnose einer Lungen-*Tbc*. Solomon selbst berichtet über 17 Fälle, meist Männer im 5—6 Jahrzehnt, überwiegend waren die Oberlappen befallen. Meist schließt sich die chronische Infektion an eine akute Erkrankung mit unregelmäßigem Fieber an, in 60% kam Lungenabszeß, in 23,5% Empyem als Komplikation hinzu. Vier Kranke erhielten SP und genasen, darunter auch ein Kranker mit positiver Blutkultur und Lungenabszeß.

In der amerikanischen Literatur ist mehrfach darauf hingewiesen, z. B. von Friedberg (New York), daß Leukopenie bei einer lobären Pneumonie an sich keine Gegenindikation sondern im Gegenteil eine spezielle Indikation für die SP-Behandlung darstellt.

Seit der Empfehlung durch Gsell ist das Sulfathiazol (S Th) (Cibazol, Elendron) auch in Deutschland in die Pneumoniebehandlung eingeführt. In USA wurde es schon seit einiger Zeit mit Erfolg verwendet. Sein Vorzug ist die bessere Bekömmlichkeit für den Magen-Darmkanal, als Nachteil erscheint mir nach der Literatur und eigener Beobachtung eine etwas weniger intensive Beeinflussung der Temperatur des Pneumoniekranken, sowie das häufigere Auftreten von Exanthenen.

Long und Haviland (Baltimore) bezeichnen S Th als gleich wirksam und besser verträglich als SP. Ebenso Finland, Lowell und Strauß.

Inzwischen ist noch eine Reihe von Mitteilungen über die Wirksamkeit des Cibazol (S Th) bei Pneumonien erschienen, die vielfach auch die Wirkung des S Th mit der von SP vergleichen.

Volini und Mitarbeiter verabreichten 169 Kranken mit typen bestimmter Pneumokokkenpneumonie S Th (4 g bei Aufnahme, weiterhin alle 4 Stunden 1 g), 9 Kranke = 5,3% starben. Eine Kontrollserie mit SP und Serum hatte 4,2% Letalität. Sulfapyridin scheint nach Volini besonders auf Typ I und III S Th besser auf Typ II und VII einzuwirken.

Flippin und Mitarbeiter (Philadelphia) behandelten je 200 Kranke mit Pneumokokkenpneumonie mit SP bzw. S Th. Die Letalität beider Gruppen zeigte keinen sehr großen Unterschied, SP scheint etwas rascher als S Th auf die Temperatur einzuwirken, doch bleiben Dauer der Chemotherapie, Häufigkeit der Komplikationen und durchschnittlicher Hospitalaufenthalt für beide Gruppen gleich. Bei beiden ergab sich auch keine Beziehung zwischen therapeutischer Einwirkung und dem Blutspiegel (zwischen 2—15 mg%).

Nach Finland und Mitarbeitern (Boston) betrug die Letalität bei 518 mit SP allein oder gleichzeitig mit Serum behandelten Kranken 17,4%, bei 169 mit S Th mit oder ohne Serum Behandelten 12,4%.

trugen, trat in 45% nach anfänglicher Temperatursenkung 2—3 Tage später ein neuer Fieberanstieg mit schlechtem Allgemeinbefinden auf. Dieses 2 Krankheitsstadium war entschieden schwerer und ernster als der erste Fieberanfall. Koch glaubt nicht, daß es sich dabei um eine Unterdosierung gehandelt habe, ebensowenig um einen allergischen Vorgang oder eine Überempfindlichkeit. Vielmehr nimmt er ein Wiederaufflammen der Pneumonie nach einer Pseudokrise an. Eine Abkürzung der Krankheit trat nach SP Behandlung nicht ein, auch Komplikationen (Empyeme, Kreislaufschäden) wurden nicht verhütet, der Einzelfall zeigte aber unter SP Wirkung zumeist eine deutliche Entgiftung. Praktisch wichtig ist die Kenntnis der Pseudokrisen unter SP Behandlung, damit nicht die erfolversprechende Therapie vorzeitig abgebrochen wird. Kochs Kranke wurden verhältnismäßig frühzeitig ins Krankenhaus eingewiesen: von 112 behandelten Kranken kamen zur Aufnahme am 1 Krankheitstag 11, am 2—4 Tag 67, am 5 Tag 12, am 6 und später 22. Von den 78 Frühfällen entfielen 60 auf die Versager. Es starben von diesen 112 Fällen 23 = 21%. Im Jahre 1939 starben unter Chininbehandlung von 118 Fällen 29%. Koch denkt bei dieser auffallend schlechten Einwirkung an epidemiologische Schwankungen und regionale Einflüsse, z. B. sollen die Kranken der Wiesbadener Gegend besonders empfindlich gegen per os zugeführte Medikamente sein, trotzdem vertrugen aber fast alle Meningitis-kranken die SP Tabletten ohne Beschwerden.

Eine Erklärung dieser ungünstigen Ergebnisse kann ich nur in ungenügender Zufuhr oder mangelhafter Resorption des SP erblicken. Die Art des verabreichten Präparats und die Gesamtdosis sind nicht angegeben.

Während Wiele und Ibeling in Essen bei 112 Fällen mit SP Behandlung 16% verloren, hatte Strangmann bei 67 Pneumonien mit SP eine Letalität von 12% und Stiegert (Brandenburg) mit Eubasin keine geringere Sterblichkeit als mit Chinin. Gegen seine Schlußfolgerungen hat sich schon Follmer (Breslau) gewandt (zu geringer Dosierung!).

Bei bilärer Pneumonie scheute man sich nicht, SP in der üblichen Dosis anzuwenden, unter gleichzeitiger Verabreichung von größeren Mengen Traubenzucker. Ich sah mehr als ein Dutzend solcher Fälle mit SP ausheilen. Auch Bürger (Leipzig) glaubt nicht, daß durch das SP schwere Parenchymschädigungen der Leber bei der Pneumonie gesetzt werden, vielmehr der Ikterus bei der bilären Pneumonie durch die Pneumokokken bzw. deren Toxine bedingt sei, er schloß, den Eindruck, daß 9 Fälle schwerster bilärer Pneumonie ihr Leben nur der konsequenten Durchführung der SP Behandlung verdankten. Kurzlich mit der Sic.

der verordneten S A Präparate betrug etwa 15—18 g in 4 Tagen, war also nicht sehr erheblich

Flippin und Mitarbeiter verglichen kürzlich bei je 100 Pneumoniekranken die Wirkung von S Th mit *Sulfadiazin* einem 2 sul fanilamidopyrimidin. Bei letzterem betrug die (korrig.) Letalität 6,3%, bei S Th 11,5%. *Sulfadiazin* senkt die Temperatur etwas rascher als S Th. Die Nebenerscheinungen sind bei beiden ungefähr dieselben: mikroskopische Hämaturie in 4—9%, Leukopenie in 2%, Arzneifieber in 1—2%.

Grunke (Breslau) verlor von 76 mit Globucid behandelten Fällen kruppöser Pneumonie nur eine 77 Jahre alte Frau von 27 Kranken mit Bronchopneumonie starb unter Globucidbehandlung einer

Dowling und Mitarbeiter (Washington) hatten mit *Sulfadiazin* was unserem Pyrimal und Debenal entspricht bei 115 Pneumonien eine bereinigte Letalität von 8,1% bei 17 Kranken ergab die Blutkultur Pneumokokken

Die Serumbehandlung der Pneumonie wird sich in Deutschland — wie sich dies allmählich auch in USA mehr und mehr herausstellte — in der Hauptsache für schwerste Fälle von Pneumonie empfehlen und zwar kombiniert mit Chemotherapie. Der Vorteil der Serumbehandlung besteht ja darin, daß dem Kranken sofort Antikörper zugeführt werden, so daß hiermit eine rasch einsetzende Entgiftung erfolgt.

Auch die gefürchtete postoperative Pneumonie das 'acherontische Problem', läßt sich durch S A beeinflussen. Cutler und Scott stellten unter 41368 chirurgischen Fällen der Literatur 406 (1,12%) postoperative Pneumonien zusammen von welchen 215 = 48 1%, also fast die Hälfte starben. Hochberg und seine Mitarbeiter (Brooklyn) fanden experimentell bei Hunden einen gewissen Grad von prophylaktischer Wirkung des SP gegen postoperative Pneumonie, nur bei einem Hunde entwickelte sich eine leicht verl. Lende und gut ausheilende postoperative Pneumonie. Koster, Kasman (Brooklyn) sahen bei 2191 unter Spinalanaesthesie operierten Patienten 27mal eine postoperative Pneumonie, meist mit gemischtem bakteriologischem Befund (Pneumo, Strepto, Staphylokokken). Alle Kranken erhielten intensive SP Behandlung 5 davon (= 19%) starben. Die Zahl der Liebertage war durch das SP auf 6 gegenüber 10 bei den Kontrollfällen herabgesetzt. Zum Vergleich wurde bei 2207 älteren Fällen 20 postoperative Pneumonien mit einer Mortalität von 55% berechnet. Kourilsky und Sicard die bei postoperativen Lungenkomplikationen weniger gute Resultate als bei gewöhnlichen Lungenentzündungen unter SP feststellten, weisen darauf hin, daß die Erfolge um so besser seien je frühzeitiger die SP Behandlung einsetzt.

Tatsächlich aber war die Wirkung beider Mittel ziemlich dieselbe und der Unterschied bedingt durch das durchschnittlich höhere Lebensalter der mit SP behandelten Pneumoniker. Von Nebenwirkungen war Anämie und Leukopenie sowie Übelsein und Erbrechen bei SP häufiger, Ausschläge bei STh häufiger, Hämaturie bei beiden ungefähr gleich. Bei Säuglingen und Kindern fanden Wagoner und Hunting unter 55 mit STh und 54 mit SP Behandelten keinen wesentlichen Unterschied. Von den STh Behandelten sprachen 2, von den SP Behandelten 8 Fälle ungenugend an. Es wird hervor gehoben, daß man von einem Mittel zum anderen übergeben kann, wenn ein Kranker auf das eine nicht gut anspricht. Im ganzen sei STh in der Behandlung der Pneumonie ebenso wirksam wie SP.

Leitinger, Schnetz und Umrath (Graz) hatten bei 62 zum Teil lebensbedrohlichen kruppösen Pneumonien mit STh (Cibazol) gute Erfolge, noch am 4—5 Krankheitstag erfolgte rasche Entfieberung und Heilung, nur 1 Kranker starb, während bei 38 vergleichsweise mit Chinininjektion Behandelten die Entfieberung längere Zeit brauchte und 8 Fälle = 21% tödlich verliefen.

Sapinski (Innsbruck) lobt das Globucid, bei welchem die Entfieberung, ähnlich wie bei STh protrahiert lytisch erfolgt. Mit SP lassen sich leichter erhebliche Konzentrationen im Blut erzielen, während STh rascher ausgeschieden wird.

Brednow (Cottbus) hat nochmals die Erfolge der Chinin und Eubasinumtherapie in Parallelreihen überprüft. „Die Erfahrungen sprachen gegen Ende der Beobachtungszeit so stark für die SP Behandlung, daß man es bei den letzten 8 Kranken der Chininreihen, die in den ersten 3 Tagen der Behandlung in keiner Weise ansprachen, nicht wohl verantworten konnte, das SP nach Abschluß der Chininbehandlung hintanzuhalten. „Die Erfahrungen sind so, daß oft genug eine starke Belastung des ärztlichen Gewissens darstellt, die SA Therapie zugunsten einer Solvochin und damit wohl einer Chininbehandlung überhaupt zurückzustellen.“

Um vollkommen gleichmäßige Bedingungen für die Behandlung mit und ohne SA zu erhalten, hat Dieckmann (Köln) abwechselnd je 100 Pneumonie Kranken SA und der Kontrollgruppe kein SA verabreicht. Das Durchschnittsalter betrug bei beiden Gruppen 44 bzw. 43 Jahre, der durchschnittliche Beginn der Behandlung fiel in der SA Gruppe auf den 4—5, in der Kontrollgruppe auf den 3—4 Krankheitstag. Die SA Behandlung setzte also relativ spät ein. Es starben von den 100 SA behandelten Pneumonien 9 = 9%, in der Kontrollgruppe 15 = 15%. Auffällig war die größere Zahl der Ergüsse in der SA Gruppe (11) gegenüber 7 in der Kontrollgruppe. Empyeme in der ersteren 4, in der letzteren 3. Die Menge

aus Deutschland, von Trachsler aus Zürich Stenger spricht geradezu von einem Wendepunkt in der Behandlung der Bronchopneumonie und Pneumonie der Kinder durch Eubasinum Opitz bezeichnet das Eubasinum als wertvollstes Präparat für den Kinderarzt da es die Sterblichkeit bei der Bronchopneumonie erheblich herabsetzte Dosierung Erstes Halbjahr 2mal $\frac{1}{4}$ Tablette, zweites Halbjahr 2mal $\frac{1}{2}$ Tablette, 1—2 Jahre 3—4mal $\frac{1}{2}$ Tablette Ältere Kinder 3mal 1 Tablette täglich

Opitz und Hertzberg (Berlin) sahen nach Einführung der SP Behandlung die Letalität der Kinderbronchopneumonie von früher 22—27% auf 9% zurückgehen (231 Fälle), nach Einführung höherer Dosen betrug die Letalität zuletzt unter 107 Fällen sogar nur noch 7,5% Von 133 Kindern mit Lungenentzündungen bei grippalen Infekten starben nur noch 11 Säuglinge (meist Komplikationen) während von 52 Kindern jenseits des ersten Lebensjahres kein einziges verlorenging

Buser (Chicago) sah ebenfalls Gutes, weist aber darauf hin, daß die Letalität der primären, lobären Pneumokokkenpneumonie im Kindesalter an sich viel geringer ist (3—8% nach einer Statistik von Trask) als beim Erwachsenen

Scott und Jones (Philadelphia) behandelten 167 Säuglinge und Kinder mit S Th (0,13 g pro Kilogramm Körpergewicht), 5 der Kinder starben 2 waren schon in extremis aufgenommen worden Letalität also 3 von 165 = 1,8% 158 Fälle zeigten gute Einwirkung, 7mal kam es zu pleuritischen Exsudat, einer dieser Kranken starb die Sektion ergab multiple Staphylokokken durch Lungenabszesse

Auch Wagoner und Hunting (Cincinnati), welche je 54 Kinder mit S Th und SP behandelten, sahen ungefähr gleiche Wirkung der beiden Mittel

Trachsler empfiehlt die Behandlung einer schweren Pneumonie oder Meningitis einzuleiten mit 1 m Injektionen von 5 ccm einer 20%igen Cibazolösung Bei benommenen Patienten wird mit den Injektionen fortgefahren bis perorale Behandlung möglich ist Bei 64 kindlichen Pneumonien trat in 95% die Abflieberung der krupösen Pneumonie in den ersten 48 Stunden nach Beginn der Medikation (S Th) ein bei den Bronchopneumonien in 62% Empyeme entstanden dreimal unter Cibazolbehandlung

Aus der Kleinschmidtschen Klinik in Köln hat Grod vor kurzem die Ergebnisse der SP Behandlung bei Pneumonie im Kindesalter mitgeteilt

Bei 61 von 111 als *croupöse Pneumonie* angesprochenen Krankheitsfällen konnte zwischen dem 1 und 4 Krankheitstag die Eubasinbehandlung eingeleitet werden Es erfolgte meist rasche Entflieberung oft schlagartige Besse-

B Bronchopneumonie

Auch bei dieser Erkrankung ist in vielen Fällen durch eines der SA und vor allem der SP Präparate eine günstige Einwirkung zu erreichen. So sah Riehn bei 23 Erwachsenen mit Bronchopneumonie oft schon nach 12—24 Stunden Temperatur und Pulsabfall mit schlagartiger Besserung des subjektiven Befindens. Ab und zu traten nach Absetzen des Cubasimum Rezidive auf, die durch erneute Gaben glatt gestoppt werden konnten. 2 Fälle starben an Myodegeneratio cordis, der eine davon war 78 Jahre alt. Seidelounoff und Junet (Genf) hatten unter 20 Fällen von Bronchopneumonie, wovon 4 sich an chirurgische Eingriffe anschlossen, 15mal einen guten und 3mal fraglichen Erfolg, 2 Fälle starben. Unter den Genesenen befanden sich Greise von 75—79 Jahren.

Nach MacSweeney betrug im Corkstreet Hospital (Irland) die Sterblichkeit der Bronchopneumonie rund 40% und fiel unter Verabreichung von SP „dramatisch“ auf 9,5% ab, wobei noch zu bemerken ist, daß von den 7 im Jahr 1939 Gestorbenen 5 Kranke schon moribund ins Hospital kamen. Ringel (Wien) hatte unter 24 Fällen lobularer Pneumonie, wovon 20 peroral und 4 parenteral mit STh (Cibazol) behandelt wurden, keinen einzigen Todesfall. Als Komplikation einmal Otitis, 4mal ein Rezidiv. Eine hochfieberhafte durch Liquorbefund verifizierte Enzephalomeningitis konnte durch STh peroral innerhalb von 3 Tagen vollständig zur Genesung gebracht werden.

Leitinger und Mitarbeiter konnten bei 44 Fällen von Bronchopneumonie, deren Mehrzahl Grippepneumonien waren, unter richtiger, d. h. möglichst frühzeitiger, stoßweiser Verabreichung von STh durchweg sehr Günstiges beobachten: rasche Entgiftung und Entfieberung, Abkürzung der Fieberdauer und Senkung der Letalität: es starben nur 3 von 44 = rund 7%, während von 64 zu gleicher Zeit andersbehandelten Bronchopneumonien 30 = rund 47% tödlich endeten.

Auch uns hat sich SP bei Grippebronchitis und bronchopneumonie vorzüglich bewährt. Ob damit auch eine wirksame Prophylaxe der Grippe ermöglicht wird, kann wohl erst bei einer größeren Epidemie beurteilt werden, ebenso die Wirkung auf echte Grippepneumonien, die wir — in Hamburg — in den letzten drei Wintern kaum mehr zu Gesicht bekamen.

Weiterhin soll das Mittel, vor allem das SP, auch bei der kindlichen Pneumonie mit Erfolg angewendet werden. Hierüber stehen schon zahlreiche Erfahrungen zur Verfügung, z. B. von Barnett und Mitarbeitern sowie Wilson und Mitarbeitern aus USA, von Stenger

bestätigen diese guten Resultate, ich selbst konnte immer wieder das gleiche feststellen. Nach Opitz und Hertzberg sind die Erfolge bei Masernpneumonie noch eindrucksvoller als bei grippaler Lungenentzündung von 73 Fällen kamen 4, von 40 Kindern der ersten beiden Lebensjahre nur 3 ad exitum. Auch schwere doppel-seitige Pneumonien, die bei der Einlieferung moribunden Eindruck machten, waren zum Teil schon am nächsten Tag so weit gebessert daß die Prognose günstig gestellt werden konnte. Keuchhustenpneumonien werden meist weniger gut oder gar nicht beeinflußt.

Bei einer Keuchhustenepidemie in Köln Herbst 1940 starben nach Grod von 121 Kranken mit Keuchhustenpneumonien 32 = 26,4% trotz SP Behandlung. Er hält es danach für zweifelhaft, ob dem SP bei der Keuchhustenpneumonie überhaupt ein günstiger Einfluß zukommt.

Bei der Masernpneumonie dagegen sah Grod unter 41 Fällen nur einmal tödlichen Ausgang bei welchem es sich vorwiegend um Bronchiolitis gehandelt hatte. Auch schwerste Formen der miliaren Bronchopneumonie nach Masern wurden geheilt. Oft setzte die Besserung schlagartig ein, Entfieberung erfolgte in 50% der Fälle innerhalb 48 Stunden.

Mader (Frankfurt) hat auf der kinderkundlichen Tagung zu Wien September 1940 über die höchst erfolgreiche Behandlung der früher zu 100% tödlich verlaufenden Frühgeburtspneumonie durch SP berichtet. Es konnten so 50% der an Pneumonie erkrankten frühgeborenen Kinder gerettet werden. Opitz und Hertzberg verloren von 24 mit Eubasium behandelten Frühgeburten mit Pneumonie nur 9 (Dosierung 3mal täglich $\frac{1}{4}$ Tablette).

Speranski (Moskau) hatte mit Sulfidin einem russischen Sulfapyridinpräparat vorzügliche Erfolge bei Kindern, vor allem waren bei frühzeitiger Anwendung die Erfolge blendend während die Kindersterblichkeit an Pneumonie in Rußland offenbar sehr groß ist (mehr als die Hälfte der Kinderautopsien betrifft Pneumonie). Frühe Anwendung in genügend großen Dosen (0,2 g je Kilogramm Körpergewicht) verhindert Komplikationen wie Pleuritis u. a. statt sonst in 40% wurden sie überhaupt nicht beobachtet.

Zur Behandlung mischinfizierter Pneumonien ist neuerdings ein Kombinationspräparat von Solvochin und p-Aminophenylsulfonamid als sog. *Chinfortan Homburg* empfohlen worden. Es soll gleichzeitig auf Strepto- und Pneumokokken wirken. Ist eine wäßrige Lösung mit 12,5% Chinin in Form des Solvochin und 5% Sulfanilamid. Eine Ampulle zu 2 ccm enthält 0,25 g Chinin = 1 ccm Solvochin + 0,1 g Sulfanilamid. Es wird intramuskular verabreicht im allgemeinen 2mal täglich 2 ccm mehrere Tage lang eventuell unter Beigabe von Chinfortan-tabletten.

lung des Allgemeinbefindens und rascher Rückgang auch des physikalischen Lungenbefundes. Komplikationen konnten nicht verhindert werden, in einem Fall kam es zum Lungenabszeß.

123 Fälle von *Bronchopneumonie* darunter 30 Säuglinge und 37 ältere Kinder wurden mit SP behandelt. Im 105. Fällen trat Heilung ein, 18 Kinder starben an ihrer Pneumonie. Die Mehrzahl der Fälle entfiel innerhalb der ersten 24 Stunden. Schlagartige Besserung des Allgemeinbefindens erfolgte etwa in der Hälfte aller Fälle, ebenso häufig aber auch erst allmählich im Verlauf einiger Tage. Unter den 18 Todesfällen fanden sich 8 eitrige Komplikationen, darunter je 1 Empyem durch Staphylo- und Streptokokken, 2 mal eitrige Perikarditis, 4 mal kam es im Anschluß an die Pneumonie zur Pneumokokkenmeningitis — prophylaktische Wirkung kommt also dem SP nicht zu. Es ergibt sich eine Sterblichkeit von fast 14% an Bronchopneumonie gegenüber 8% Letalität bei einer Zusammenstellung aus derselben Klinik im Herbst 1940.

Siegl (Wien) mochte es heute schon als Kunstfehler betrachten, wollte man sich des SP und STh auch bei den Lungenentzündungen des kindlichen Alters nicht regelmäßig bedienen.

Friderichsen und Soby (Kopenhagen) behandelten die Pneumonien im Kindesalter mit einer großen Dosis von STh. 70 Kinder erhielten so nur eine einzige große Gabe STh, 77% dieser Stoßbehandelten zeigten schon in den ersten 24 Stunden Abfall der Temperatur. Als Stoßgabe wurde verabreicht bis zu 18 kg Körpergewicht 0,3 g STh, bis zu 26 kg 0,2 g und bis zu 30 kg 0,14 g STh pro kg Körpergewicht.

Schröder (Freiburg) behandelte von Februar 1940 bis März 1941 insgesamt 175 Säuglinge, Kleinkinder und Kinder mit SP. Von 97 SP behandelten Bronchopneumonien starben 9, von 57 ebenso behandelten krupösen Pneumonien starb ein Kind. Die entsprechenden Zahlen der ohne SP behandelten Kinderpneumonien betragen 16 bzw. 2 Kinder. Bei den SP Behandelten erfolgte die Entfieberung in 2/3 der Fälle schon nach 24 Stunden, ebenso die Besserung des Allgemeinbefindens. Wenn auch Rezidive nicht zu vermeiden und eine wesentliche Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes nicht zu erzielen war, ebenso auch keine raschere Rückbildung des pneumonischen Infiltrates, so wurden doch durch das SP „den Kindern Tage hohen Fiebers und schweren Krankheitsgefühls erspart.“

Rißmann (Kriku) behandelte 161 Kranke mit SP bzw. STh und sah dabei nur einen Todesfall. 2 mal versagte die SA Behandlung vollkommen. Rißmann empfiehlt folgende Dosierungsform von STh: 24 Stunden lang stündlich eine Tablette STh, insgesamt also 12 g, am folgenden Tag 12 Stunden lang stündlich je eine Tablette, insgesamt 12 g, bei fortbestehendem Fieber im 3. Behandlungstag nochmals 10 Tabletten, dann abfallende Dosen von 6 bzw. 4 bzw. 3 Tabletten.

Hodes sah bei *Masernpneumonien* der Kinder (38 Fälle) ebenso günstige Wirkung wie bei der primären Pneumonie. Long und Bliss

- Bickel G und S Dicker Rev méd Suisse rom 81 S 6, 1913
 Blgg und Harvey J amer med Assoc 116 815 (1911)
 Bosse Dtsch med Wschr 1938 116
 Brednow W Münch med Wschr 1942 II 900
 Bürger M Dtsch med Wschr 1941 497
 Bürger M und H I Zschauch Dtsch med Wschr 1943 1
 Buser Schweiz med. Wschr 1939 II 780
 Cable Lancet 1939 I 1437
 Callomon Amer J med Sci 198, 349 (1939)
 Castex und Mitarbeiter ref Zbl f d. ges. Inn Med 112 S 90
 Dieckmann A Dtsch. med Wschr 1943 II 720
 Dietlen Der deutsche Militärarzt 6 23 (1941)
 Dowling H F. und Mitarbeiter J A M A 117 874 (1941)
 Eggerts P ref Med. Klin 1943 997
 Evans und Gaisford Lancet 1938 II 14
 Ferenczi Dtsch. med Wschr 1939 48
 Finland und Brown Amer J med Sci 197 151 (1939)
 Finland und Mitarbeiter Ann. int. Med 13 1567 (1940)
 — Ann int. Med. 14 1184 (1941)
 Flippin und Mitarbeiter J amer med Assoc 112 529 (1939)
 — J amer med. Assoc 116, 683 (1941)
 — Amer J med Sci 261 580 (1941)
 Franke Münch. med. Wschr 1939 494
 Friedberg J Amer med. Assoc 116 270 (1941)
 Friderichsen O und P Søbye Monatsschrift f Kinderhilk 90 904 (1941)
 Gaisford und Mitarbeiter Lancet 1939 II 69
 Gordonoff T und O Mündel Schweiz med Wschr 1941 709
 Grod H Kinderärztl Praxis 1941
 Gross und Cooper Amer J med Sci 197 609 (1939)
 Gsell Schweiz med. Wschr 1940 I 349
 Gsell O und M Engel Schweiz med Wschr 1942 85
 Grumbach, A und A. Hegglin Schweiz med Wschr 1942 II 1360
 Grunke W Ther. d. Gegenw 1941 393
 — Med Klin 1943 II 678
 Hegglin H Die Chemotherapie der Pneumonien 197 S 75 Abb
 G Thieme Verlag, Leipzig 1942
 Hegler O Med Welt 1939 731 Dtsch med. Wschr 1940 231 59 Tagung
 der Ges f innere Medizin S 159 Wiesbaden 1940
 — Jkurse ärztl Fortbild Oktober 1940 Dtsch med Wschr 1943 300
 Referat auf der Kriegstagung d. Dtsch Ges f inn. Med Wien Oktober 43
 Hewell und Mitchell J amer med Assoc 112 1033 (1939)
 Hochberg und Mitarbeiter Surg. etc 73 40 (1941)
 Hodes J Pediatr zit bei Wurm
 Hüttenbain Erna Med Klin 1939 1634
 Jacob, und Coenen Münch. med Wschr 1940 773
 Jasoini Bull Sci med 112 64—644 (1940)
 Klimesch K Wien med Wschr 1942 II S 543 und 563
 Koch Dtsch. med Wschr 1941 987
 Kourilsky R und I Sicard Rev de Chir 60 112 (1941)
 Koster H und L. P Kasman Med. Rec 154 966 (1941)
 Krauß S Erg. d. Gemeinschaftsarbeit v Naturheilk u Schulmed
 III Folge, Leipzig Reclam 1940
 Larsson Y Virch Arch 367 541 (1941)

Nach Leonhard erwies sich das Mittel bei 40 mischinfizierten Pneumonien, meist Bronchopneumonien, zum Teil hypostatischen und Grippepneumonien, als gut wirksam. Oft konnte er dabei eine direkte Kupierung beobachten. Auch bei 10 Lobärpneumonien, wovon 3 Mischinfektionen darstellten, war der Eindruck ein günstiger, jedenfalls erfolgte die Krisis oder Lysis zumeist etwas früher als man gewöhnlich erwarten würde. Bedrohliche Komplikationen traten bei den insgesamt 50 Fällen niemals auf. Von den 40 Bronchopneumonien starb keine, von den 10 Lobärpneumonien 2 (einer 12 Tage später plötzlich an Lungenembolie; der zweite, ein 68jähriger Mann mit renalem Hochdruck, kurze Zeit nach der Aufnahme an Kreislaufschwäche).

Meine eigenen Erfahrungen mit Chinfortan sind ebenso wie die von Wiele und Ibeling (Essen) nicht sehr überzeugend — jedenfalls mit der Wirkung von SP nicht zu vergleichen.

Örtliche Anwendung von Prontosil bei eitrigen Erkrankungen der Bronchien ist von Bosse empfohlen worden (Inhalation von Prontosil album 1,5, 90%iger Alkohol und Azeton je 7,5, Glycerin ad 100). Franke verwandte Inhalation von Prontosil solubile bei allen Formen der Bronchitis und sah danach Auswurf und Hustenreiz sich vermindern, die Vitalkapazität steigen. Auch bei Bronchiektasen nahm die Auswurfmenge ab.

Castex und Mitarbeiter (Buenos Aires) empfehlen verstäubtes Prontosil bei abscedierenden Bronchiektasen, diffuser und umschriebener Lungeneiterung zur Inhalation. 3—5 ccm der 5%igen Prontosil-Lösung werden mit Aqua dest. auf 25 ccm ergänzt und 3mal täglich inhaliert. „Die Mindestdauer einer solchen Prontosil-Inhalations-Behandlung betrug 3 Monate“.

Ferenczi empfiehlt an Stelle der unbedingten chirurgischen Behandlung des *Lungenabszesses* eine kombinierte Behandlung mit Sublimat-einatmung nach Koranyi, Kurzwellenbestrahlung und peroral Prontosil. Von 9 derart seit 1937 Behandelten blieben 7 über ein Jahr geheilt und arbeitsfähig, einer gebessert, einer ist gestorben. Es hat sich dabei durchweg um schwer Fiebernde mit täglichem Auswurf bis zu 400 ccm gehandelt, deren Röntgenbild sicheren Erweichungsherd aufwies.

Literatur

- Agranat und Mitarbeiter Lancet 1939 I 309 und 380
 Alessandri und Armijo Presse méd 1939 I 837
 Anderson und Dowdeswell Lancet 1939 I 252
 Bansi und Braun Med Welt 1939 1380
 Barnett und Mitarbeiter J amer med Assoc 112 Nr 6 (1939)
 Batschwarow W Münch. med. Wschr 1942 164
 Bensch Münch. med. Wschr 1940 II 1118

- Winters und Mitarbeiter (Chikago) Amer J med. Sci 201 216 (1941)
 — Ann. int. med. 14 1827 (1941)
 Wood jr J amer med. Assoc 113 74. (1939)
 Wurm Dtsch. med. Wchr 1940 43
 Zeldenrust I und LD Verlinde Nederl. Tijd chr Geneesk 86 2570 und 2574 (1942)

C Pneumokokkenmeningitis

Die Letalität dieser Erkrankung ist im allgemeinen bisher mit rund 100% berechnet worden, z B starben nach Hewell und Mitchell in der Kinderklinik zu Cincinnati (USA) von 1927 bis 1937 sämtliche 23 Fälle von Pneumokokkenmeningitis — meist in den ersten drei Tagen. Schon jetzt liegt eine Reihe von Berichten, z B von Cable, Neal, Barnett, Hodes Reid und Dyke, Marriott u a, über Ausheilung dieser mörderischen Erkrankung durch SA Präparate vor. Die ersten Erfolge wurden mit Prontoil solubile erzielt (Lockie u a).

Gross und Cooper halten die Kombination von SA mit Pneumokokkenserum für besonders wirkungsvoll. Bis 1938 sind schon 30 geheilte Fälle von Pneumokokkenmeningitis — die bisher stets tödlich verlief — mitgeteilt. Finland, Brown und Rank konnten im Boston City Hospital mit dieser kombinierten Behandlung von 10 Patienten 6 heilen während alle früheren Kranken (von 1929—1936 82) starben. Die Behandlungsmethode war: Vollständige häufige Drainage des Liquors, sofort dauernd hohe Dosen Sulfanilamid per os (oder wenn nötig subkutan) + NaHCO₃, möglichst schnell spezifisches Pneumokokkenserum intravenös, mäßige Flüssigkeitsaufnahme, etwa 2 Stunden nach angemessener Sulfanilamidgabe Entnahme von Patientenserum und intralumbale Injektion desselben (5—10 ccm) nach Liquorentzug, unter Umständen mehrfach wiederholt, Lumbalpunktionen bis Liquor normal, Transfusionen nach der 1. Sulfanilamidwoche, wenn Anämie entstanden. Wenn Sulfanilamid die Infektion beeinflusst, gewährleisten diese Maßnahmen genügend viele Antikörper und Komplemente in optimalen Verhältnissen sowie die wenigsten Nebenwirkungen.

Appelbaum (New York) hat ausführlich über seine Erfahrungen bei Verwendung von PA und verwandten Präparaten bei der Behandlung der sekundären Meningitis nach Ohr oder Sinusinfektionen berichtet. Es waren darunter 32 Fälle von Pneumokokkenmeningitis, von welchen nur 4 am Leben blieben. Unter den gestorbenen Fällen waren Typ I und Typ III besonders häufig vertreten. Unter 26 Fällen von Meningitis durch hämolytische Streptokokken starben nur 3. Bis auf 3 handelte es sich dabei um Sekundärinfektionen vom Ohr oder Warzenfortsatz ausgehend. Die Erreger wurden in der Spinalflüssigkeit nachgewiesen.

- Leitinger, H., H. Schnetz und Ch. Umrath (Graz) *Med. Klin.* 1941 652-686
- Leonhard Munch. med. Wschr. 1940-66
- Loeffler Schweiz. med. Wschr. 1939 II 617 1940 II 873
1943 I (Sondernummer Chemotherapie S. 567)
- Löffler, Hegglin und Maier Helvet. med. Acta 6 558, (1939)
- Long und Haviland Ann. int. Med. 11 1042 (1940)
- Long und Wood Ann. int. Med. 13 487 (1939)
- Lubsen N. Acta med. scand. (Stockholm) 110, 465 (1942)
- MacSweeney Lancet 1940 II 3
- Maier C. und A. Grumbach Schweiz. med. Wschr. 1942 Nr. 5
- Mariott Nord. med. Ark. (schwed.) 1939 2843
- Mark Med. Welt 1941 551 Zbl. f. Inn. Med. 1943 Nr. 41, 553
- Mark und Veuhoff Dtsch. Mil. arzt 1941 263
- Martini Kurse ärztl. Fortbild. Februar 1941 32
- Opitz Med. Klin. 1940 151
- Opitz und Hertzberg Med. Welt 1941 Nr. 1
- Pepper und Mitarbeiter Amer. J. med. Sci. 198 22 (1939)
- Plummer und Mitarbeiter J. A. M. A. 116 2366 (1941)
- Price und Myers J. amer. med. Assoc. 112 1021 (1939)
- Recknagel Münch. med. Wschr. 1935 I 704
- Reimann Progress in Intern. Med. Arch. f. intern. Med. 68 (1941)
- Riehn Med. Welt 1939 1338
- Ringel A. Wien. med. Wschr. 1941 248
- Ribmann E. F. Med. Klin. 1943 II 519
- Römcke und Vogt Lancet 1939 II 778
- Rudebeck I. Acta med. scand. (Stockh.) 106 293 (1941)
- Sapinski H. Med. Klin. 1942 II 1087
- Scharpff W. Die moderne Behandlung der Lungenentzündung Vorträge
a. d. prakt. Med. 9 H. 1941
- Scheller E. Med. Welt 1942 II 8 1023
- Scheurer Med. Klinik 1936 I 7-9
- Schröder K. Arch. f. Kinderh. 1942, Bd. 127 65
- Schulz H. I. Leipzig. med. Ges. 16 6 1942 ref. Med. Welt 1942 II 1015
- Scielounoff und Junet Schweiz. med. Wschr. 1939 II 781
- Scott und Jones J. of Pediatr. 17 423 (1940)
- Severin Wien. med. Wschr. 1938 I 418
- Siegl J. Therapie d. Gegenw. 1942 281
- Sjöstedt S., Vahlne und N. Berg. Klin. Wschr. 1943 74
- Solomon M. J. A. M. A. 115 1527 (1940)
- Speranski Sowjet. Med. 1940 Nr. 16 9 Ref. Münch. med. Wschr. 1941 508
- Stenger Dtsch. med. Wschr. 1939 634
- Stiegert, K. Dtsch. med. Wschr. 1943 52
- Strangmann Dtsch. med. Wschr. 1941 983
- Tjuu Z. klin. Med. 136 534 (1939)
- Trachslar Med. Klin. 1939 1210
- Schweiz. med. Wschr. 1941 Nr. 24
- Volini und Mitarbeiter Amer. J. med. Sci. 200 778 (1940)
- Wagoner und Hunting J. amer. med. Assoc. 116 267 (1941)
- Whitby Lancet 1938 II 1910
- Wiele und Ibeling Dtsch. med. Wschr. 1940 113 und 343
- Wilson und Mitarbeiter J. amer. med. Assoc. 112 1435 (1939)
- Winkler Inaug. Diss. Hamburg 1928

Kugelmeier konnte sogar eine mischinfizierte Encephalomeningitis, als deren Erreger Pneumokokken und Meningokokken nachgewiesen wurden durch große Dosen von S Th (insgesamt 96 g) und S P (97,5 g) innerhalb 35 Tagen zur Heilung bringen. Grundsätzlich wurde auf Serum wie auch auf intralumbale Zufuhr des S A. verzichtet, letzteres vielmehr, wenn irgend möglich, per os verabreicht.

Ob in schweren Fällen die *kombinierte* Behandlung mit S P bzw S Th und Serum besondere Vorteile bringt, sei dahingestellt, jedenfalls sind gerade die schwersten, durch Typ III bedingten Verlaufsarten der Pneumokokkenmeningitis, wie bekannt, einer Serumbehandlung nicht zugänglich.

Als Unterstützung der spezifischen Therapie sei die Chemo- oder Serotherapie empfiehlt sich die gleichzeitige vorsichtige Entwässerung des Körpers durch eine trockene, salz- und fleischlose Kost durch Zufuhr hypertonscher Glucoselösung und Verabreichung von Euphyllinzäpfchen, außerdem Cebion und Betabion; m gelegentlich auch kleine Bluttransfusionen.

D Pneumokokkensepsis

In ganz vereinzelt Fällen wurde auch eine Pneumokokkensepsis erfolgreich mit Sulfapyridin behandelt. So berichtete Dyke 1938 über eine 61-jährige Frau, bei welcher nach lobärer Pneumonie und Venenthrombose mit stark positiver Blutkultur sich eine schwere Pneumokokkensepsis entwickelte. Innerhalb 24 Stunden erfolgte nach Anwendung von S P dauernde Entfieberung und rasche Wiederherstellung.

Auch in Fällen von Pneumokokkenperitonitis bei Kindern wurde S A bzw Sulfapyridin schon mit Erfolg angewandt. Long und Bliss führten einen solchen Fall von Sager und Raffel an. Barnett behandelte 8 Fälle von Pneumokokkenperitonitis bei Kindern mit S P. McColl ebenso einen Fall, alle 4 Kinder genasen.

Die Chemotherapie mit S P ist insbesondere bei jenen Fällen von Pneumokokkenperitonitis wertvoll, bei denen es schon frühzeitig zum Auftreten einer Pneumokokkenseptikämie kommt. Teasdale behandelte einen solchen außerordentlich schweren Fall zunächst mit Pneumokokkenserum und niedrigen Dosen von S P. Erst nach beträchtlicher Erhöhung der Dosis änderte sich das klinische Bild rasch, das Kind konnte geheilt entlassen werden.

Nadrai (Ungarn) wandte S P bei 6 Mädchen mit Pneumokokkenperitonitis an, von denen nur eines starb. Neff (Winterthur) empfiehlt bei Pneumokokkenperitonitis zunächst eine Probelaparotomie bei bakteriologischem Nachweis von Pneumokokken im Eiter, sofort S A am besten als Injektion nach erfolgter Feststellung des Pneu-

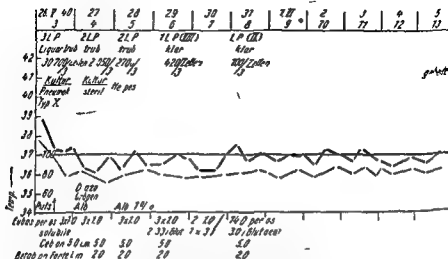


Abb 10 Karl Heinz Prü, 10 Jahre alt, Pneumokokkenmeningitis Typ X, glatte Heilung durch Eubasinum

und ansteigendes Fieber schlief. Ist anfangs völlig bewusstlos und bleibt auch in den nächsten Tagen stark benommen. Liquor trübe, erhöhter Druck, kulturell Pneumokokken Typ X. Bei der 2. Lumbalpunktion hohe Zellzahl 80700/3. Neben Eubasinum (3mal täglich 1g per os) wird häufig Lumbalpunktiert und Luft durchgeblasen. Außerdem Cebion und Betabion: am 5. Krankheitstag Herpes labialis. Zellzahl des Liquors sinkt rasch ab. Am 27. 5 ist die Blutkultur steril, am 29. 5 ist der Liquor klar 420/3 Zellen. Langsamer Rückgang der Meningitis-symptome, leichte Anämie, völlige Erholung.

Ein Ausgangspunkt für die Pneumokokkeninfektion der Meningen war auch im Verlauf der klinischen Beobachtung nicht nachzuweisen, insbesondere nicht seitens der Ohren, Nebenhöhlen oder Lungen.

Allein so leicht ist der Verlauf durchaus nicht in allen Fällen! Notwendig ist eine möglichst frühzeitige Diagnose, die hier vielleicht noch wichtiger ist als bei der Pneumokokkenpneumonie. Weiterhin Verabreichung großer Dosen von SP, am besten zunächst 1 v, um einen möglichst raschen Anstieg in Blut und Liquor zu erreichen.

Singer (Wien) konnte z. B. von 2 Fällen schwerer Pneumokokkenmeningitis den einen mit Eubasin allein ohne Serum heilen, in diesem Fall wurde der eitrige kokkenhaltige Liquor nach 2 Tagen Eubasin (6g) keimfrei und nach 6 Tagen (12g) wasserklar. Der Kranke bekam an den ersten 8 Tagen insgesamt 3g nur intravenös zugeführt.

Neben SP ist auch schon STh mit Erfolg benutzt worden. Spink und Hansen (Minneapolis) konnten von 3 Kranken einen heilen, allerdings unter gleichzeitiger Verwendung von typenspezifischem Serum.

- Cook und Camb Lancet 1941 Nr 6166 S 510
 Craddock und Bowers (Richmond) J amer med Assoc 116 906 (1941)
 Dunlop und Laurie Lancet 1939 I 1437
 Dyke Lancet 1938 II 631
 Falla Brit med J 1940 Nr 4141
 Finland Brown und Rank New England J Med 218 1033
 Gross und Cooper Amer J med Sci 197 609 (1939)
 Heinz Wien klin Wschr 1939 9,8
 Herren Fr klin Wschr 1943 I 149
 Howell und Mitchell J amer med Assoc 112 1033 (1939)
 Howard Lancet 1941 Nr 6166 S 510
 Hulst und Jordan Tijdschr Geneesk II 1592
 Jonas R Zbl Chir 1939 2102
 Kleinschmidt Z Immunforsch 99 94 (1940)
 — 114 Sitzung der Vereinigung Rheinisch Westfälischer Kinderärzte Dusseldorf 24 November 1940
 Kugelmeier L M Zschr f klin Med 147 267 (1943)
 Lockie J Royal Army Med Corps 72 334 (1939)
 Maggio L Riforma med. 1941 609
 Marconi und Scalfi Polhemico Ser prat. 1940 1487
 Marriott H L Nord med Ark (schwed) 1939 2843
 Nadrai A Kinderkundi. Tag. Wien Sept 1940 Ref Klin Wschr 1940 1270
 Neal Appelbaum und Jackson J amer med Assoc 115 9000 (1940)
 Neff G Schweiz med Wschr 1941 529
 Reid und Dyke Lancet 1938 II 619
 Rhoads und Mitarbeiter J amer med Assoc 115 917 (1940) (Literatur)
 Saeher Klin Wschr 1939 Nr 3,3
 Singer R Wien klin Wschr 1941 212 und 549
 Spink und Hansen (Minneapolis) J amer med Assoc 115 840 (1940)
 Steele Ch W und I Gottlieb Arch f internat Med 61 911 (1941)
 Teasdale Brit med J 1939 4090
 Vogellius H Acta med. scand (Stockh) 106 449 (1941)
 Wurm Dtsch med Wschr 1940 Nr 234

VIII Infektion der Harnwege

Die medikamentöse Behandlung von Infektionen der Harnwege beschränkte sich bis vor wenigen Jahren auf die Durchspülung mit verschiedenen Tees und die Anwendung von Formaldehyd abspaltenden Arzneimitteln, wie Urotropin Hexal, Helmitol u a m, von welchen einige auch, wie das Cylotropin, intravenös zugeführt werden konnten. Außerdem standen zur Verfügung salzylhaltige Mittel wie Salol und bakterizide Farbstoffe, wie Pyridium, Neotropin oder für intravenöse Injektion Argochrom oder Trypaflavin in besonderen Fällen auch Neosalvarsan. In seiner kritischen Rundschau über selektive medikamentöse Behandlung der Harninfektionen (gemeinsam mit Kunstmann) kommt Pflaumer zu einer sehr skeptischen Beurteilung aller dieser Mittel, die keineswegs auch nur annähernd die Erreger der Harninfektion zielsicher bekämpfen

mokokkenty pus i v Injektion von typenspezifischem Pneumokokken serum bis zu 300 Einheiten Neff meint, daß es jetzt schon durch Kombination von S A und Serumtherapie möglich sei, die ungünstige Prognose der Pneumokokkenperitonitis zu bessern und laßt dahin gestellt, ob es in Zukunft nicht vielleicht gelingen wird, durch alleinige S A Behandlung wie bei der Pneumonie die Therapie billiger und einfacher zu gestalten

Bei der Pneumokokkenperitonitis der Kinder sollte eine Frühoperation vermieden werden, denn sie gibt eine Letalität von 72%, während letztere bei konservativer Behandlung und Spätoperation nur 29% beträgt (Jonas) Ein 9jähriger Knabe (ich sah den Fall zusammen mit Bennhold) mit chronischer Nephrose, überstand unter Eubasin zunächst eine Pneumonie und einige Zeit später auch eine Pneumokokkenperitonitis, die anfangs konservativ mit Punktion und Eubasin, später erst operativ behandelt wurde Es erfolgte Heilung Kleinschmidt sah sogar bei einem Säugling eine Pneumokokkenperitonitis ausheilen ein 9jähriges Mädchen mit besonders schweren Erscheinungen, insbesondere auch Benommenheit, Jaktationen usw, das sofort nach der Aufnahme am 3 Krankheitstag intra venos mit 6,6 ccm der 30%igen Lösung, von Eubasinum behandelt wurde besserte sich in kürzester Zeit und wurde nach erneuter intra venoser Injektion am folgenden Tage und peroraler Behandlung durch einige Tage schnell geheilt In einem 3 Fall trat ebenfalls Heilung ein, doch verhinderte perorale Behandlung nicht das Hinzutreten eines Pneumokokkenempyems

Maggio, L (Tivoli) ließ bei einem Fall sehr schwerer Pneumokokkenperitonitis den Eiter ab und goß 15 ccm einer 20%igen Lösung von Streptosil (S Th) in die Bauchhöhle Daneben erhielt der Patient mehrere i v Injektionen von S Th, die Heilung erfolgte in überraschend schneller und vollständiger Weise, was Maggio nur der Wirkung des S Th zuschreibt

Bei *Ulcus corneae serpens* (durch Pneumokokken) hat Rosenberg in 6 Fällen von welchen bei dreien die Prognose infaust schien, mit S P Heilung erzielt

Durch subkonjunktivale Anwendung von Prontosil solubile konnte Heinz einen Fall von schwerer *Hypopyonitis* zur Ausheilung bringen

Literatur

- McAlpine und Thomas Lancet 1939 I 754
 Appelbaum The Laryngoscope 48 482 (1938)
 Barnett J amer med Assoc 112 (1939)
 Cable I V Lancet 1939 II 73
 Coleman F H Lancet 1940 II 615
 McColl J Pediatr 14 277

reichen und so den Urin und mit ihm das ausgeschiedene Medikament unnötig zu verdünnen. Als Dosis genügen im allgemeinen 3mal 1 bis 3mal 2 Tabletten Prontosil etwa 4—5—7 Tage lang, bei ganz schweren, hochfieberhaften Erkrankungen kann mit Vorteil zunächst Prontosil *soluble* intramuskulär gegeben werden. Am günstigsten sind die Erfolge bei Infektionen des Nierenbeckens, bei einfacher Zystitis weniger gut bei postoperativer Zystitis. Meist tritt schon in wenigen Tagen Entfieberung, Rückgang der Beschwerden und Klärung des Urins ein. Meist wird auch nach 5—6 Tagen der Urin frei von Bakterien. Nach meinen eigenen Erfahrungen wie nach vielen Angaben der Literatur (Weissner, Türk, Haupt, Clark, Long und Bliss) ist das Prontosil für die Behandlung der Pyelitis ein ganz außerordentlich wertvolles Mittel. Um so wertvoller, als es auch ohne jedes Bedenken in der *Gravidität* verabreicht werden darf. Gerade diese hartnäckigen Graviditätspyeliden sind sehr dankbar (Abb 11).

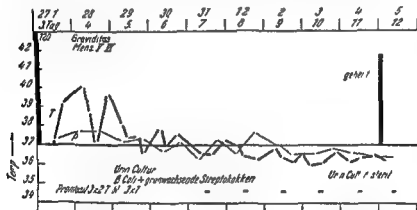


Abb 11 Frau Gertrud M 27 Jahre Pyelitis im V—VI Graviditätsmonat
Rasche Heilung (auch bakteriologisch) nach Prontosil

für die S A Behandlung. Es kann durch letztere eine ernsthafte Gefährdung der Schwangerschaft, jedenfalls aber eine längere und für den Kranken unbequeme Behandlung mit Nierenbeckenspülungen meist vermieden werden. Über die Frage, welchen Einfluß S A. Präparate in der Gravidität auf Mutter und Kind ausüben, wird unten im Kapitel Nebenwirkungen berichtet. Im folgenden seien 2 Beobachtungen aus der letzten Zeit mitgeteilt.

Helene Bu 19jährige Landwirtsfrau 2^o IV—22 V 1940 Wird aufgenommen wegen Zystopyelitis im 8 Monat der Schwangerschaft. Senkung 80 mm. Urinkultur Bact. coli. Erhält Prontosil 3mal 1 Tablette bis zum 30 IV insgesamt 20 Tabletten à 03. Steht auf ohne Beschwerden. Am 5 V

Einen Fortschritt in der Bekämpfung der Harninfektionen schien die Entdeckung der *Mandelsäure* zu bringen. Die Wirkung derselben gegen Kolibazillen soll in 87% Sterilität des Urins mit Entfieberung herbeiführen. Pflaumer sowie Mangelmann und Rütger haben aus Deutschland gute Ergebnisse publiziert. Versager kommen auch hier vor insbesondere bei Pyelonephritis und Pyonephrose, bei chronischer Prostatitis bei schwerer Schädigung der Harnwege durch Steine und vor allem bei allgemeiner oder stellenweiser Stauung des Urins in den Harnwegen (Pflaumer und Kunstmann). Eine Reihe von Handelspräparaten versuchen, den sehr unerfreulichen, vielen Patienten unerträglichem Geschmack des Mittels zu vermeiden bzw. ein intravenös injizierbares Präparat (Mancitrop Mandelat) zu liefern. Hauptdomäne der Mandelsäuretherapie ist die Bekämpfung der Kollinfektion.

Bei sehr hartnäckiger genuiner Pyurie empfiehlt Pflaumer das seit 20 Jahren von ihm angewandte *Neosalvarsan*. Man kann dabei, wenn auch relativ selten, daß von Blum so genannte „Neosalvarsanwunder“ erleben, daß nämlich ein monatelang trotz energischer Medikation und Lokalbehandlung unverändert eitrig gebliebener Harn nach 3 Injektionen von je 0,3 Neosalvarsan vollkommen eiterfrei wird und bleibt.

Als überragendes Mittel zur Bekämpfung der Harninfektion hat sich seit dem Jahre 1935 das *Prontosil* bewährt. Zunächst wurde es hauptsächlich zur Behandlung der akuten Pyelitis der Kinder empfohlen, Temming, Maraun, Unshelm haben über Heilung von solchen Pyurien ohne Unterschied der Erregerart berichtet. Es genügen dazu meist schon kleine Dosen, 2mal täglich 2 Tabletten. Es scheint auch, daß die SA Verbindungen in saurem wie alkalischem Harn gleich gut wirken, Niereninsuffizienz oder Eiweißausscheidung sind keine Gegenindikation. Bei Niereninsuffizienz ist allerdings damit zu rechnen, daß die Ausscheidung verlangsamt und damit eine Speicherung gegeben sein kann, so daß es sich empfiehlt, *Prontosil* in solchem Fall nur als kurzen Stoß anzuwenden. Übrigens hat die Praxis gelehrt, daß eine Pyelitis oder Zystitis die innerhalb 8 Tagen auf *Prontosil* nicht anspricht, höchstwahrscheinlich überhaupt nicht einer *Prontosil*-behandlung zugänglich ist. In solchen Fällen muß nach Ausschluß von Steinen, Hindernissen in den Harnwegen u. dgl. eine Blasenspülung erfolgen. Häufig wird dagegen gefehlt und in der Praxis *Prontosil* wochenlang verordnet. So sah ich eine 40jährige Kranke mit Zystopyelitis, welche von ihrem Arzt 6 Wochen lang täglich 3mal 2 *Prontosil*-tabletten, insgesamt 240 Tabletten = 80 g, erhalten hatte — ohne jeden Erfolg! Nach 2maliger Blasenspülung im Krankenhaus setzte sofort Besserung und Heilung ein.

In der Praxis ist es nicht unbedingt notwendig, vor Einleitung der Behandlung eine Urinkultur auszuführen, denn das *Prontosil* wirkt nahezu gleich günstig gegen Streptokokken, Staphylokokken, *Proteus*, *Pyozyaneus* wie auch meist gegen *B. coli* und dessen Abarten. Auch eine besonders gewählte Diät, etwa in Form der teils sauren, teils alkalischen Schaukeldiät, erübrigt sich. Dagegen empfehle ich, während der *Prontosil*-verabreichung nicht allzu große Mengen Tee zu verab-

antipyretische Eigenschaft desselben, die es für die Behandlung fieberhafter Harninfektion besonders geeignet macht. Unangenehme Nebenwirkungen wurden, außer Appetitlosigkeit auch bei Albucid kaum bemerkt.

Meding (Leipzig) fand im Harn von Albucidbehandelten erhebliche Bakterizide gegen Staphylokokken, Gonokokken und geringere gegen Bact. coli. Die bakterizide Wirkung richtet sich nach der ausgeschiedenen Menge und dem Zeitpunkt der Verabreichung. Diese im Urin ausgeschiedenen Sulfonamide bzw. die daraus entstandenen noch nicht aufgeklärten Produkte haben direkte chemotherapeutische Wirkung auf bestimmte Erreger — im Gegensatz zu der bekannten geringeren Wirkung der Sulfonamide *in vitro*.

Schlösser (Breslau) konnte von 39 Kranken mit akuten und chronischen Infektionen durch B. coli 38 erfolgreich mit Albucid (per oral bzw. intravenos) behandeln, ebenso 23 Fälle mit zum Teil schweren Komplikationen.

Auch Grunke (Breslau) hatte mit Albucid ausgezeichnete Erfolge bei der Behandlung der Infekte der Harnwege. Unter 333 Erkrankungen der Harnwege waren 247 durch coli, 14 durch andere Erreger bedingt und 72 Pyurien ergaben sterile Kultur. Nach der Behandlung waren von den 247 Kranken mit coli-Infekt 224 coli- und beschwerdefrei. Nur bei dreien blieb der Erfolg aus. Es wurden also rund 90% der Kranken geheilt. Von den 14 Patienten, deren Infektion durch anderweitige Erreger (Strepto-, Staphylo-, Enterokokken, Proteus) bedingt war, wurden 12 geheilt. Grunke gab im allgemeinen 3 Tage lang 3mal 2 Tabletten, 2 Tage lang 4mal 2 Tabletten und 2 Tage lang 3mal 2 Tabletten. Bei Ausbleiben einer Heilung wurde der Albucidstoß nach einigen Tagen wiederholt.

Nach Henninger (Wien) ist das Sulfathiazol dem Albucid weitgehend überlegen.

Noch wenig Erfahrung liegt vor über die lokale Anwendung von Sulfonamiden in der Urologie. Kohlmayer sah auf der urologischen Station der II. chirurg. Universitätsklinik Wien bei 6 Fällen einen guten Erfolg. Es wurden 2 der handelsüblichen Ampullen Cibazol (25 cm) mit gleichen Teilen Aqua dest. zu 20 cm verdünnt und in die Blase instilliert. Dies wurde jeden zweiten Tag wiederholt, insgesamt 5mal. Kohlmayer läßt es dahingestellt, in wie weit die immerhin noch starke Alkalität der eingebrachten Flüssigkeit an sich eine Wirkung zu entfalten in der Lage ist. Ausschlaggebend scheint jedenfalls die starke Konzentration am Orte der Einwirkung zu sein.

Selbstverständlich kann man von allen diesen Mitteln nicht eine 100%ige Heilung verlangen. z. B. bei schweren chronischen Pyelonephritiden, bei chronischer Harninfektion der Prostatiker oder bei anderen Schwerkranken mit Darmniederliegen der Abwehrkräfte.

Auf Enterokokken und Streptococcus faecalis ist die Wirkung von S. A. Präparaten gering, hier wie in manchen anderen Fällen wirkt

plötzlich Frühgeburt eines toten Anenzephalus mit Spaltbildung der Wirbelsäule Weiter glatter Verlauf

Ob die Frühgeburt hier durch Prontosilverabreichung bedingt war, ist zum mindesten zweifelhaft

Auch Wagner betont, daß selbst bei sehr energischer Sulfonamidbehandlung der Schwangeren die Schwangerschaft in ihrem Verlauf keine Störung erfährt und das Kind keinen Schaden leidet

Irmgard F. 26jährige Ehefrau 14 I—10 II 1940 Aufgenommen wegen Kolzystopyelitis im 5 Graviditätsmonat die seit über einer Woche mit Fieber und Schüttelfrost besteht Auf Prontosil (1mal 1 Tablette) insgesamt 38 Tabletten bis 26 I Entfieberung und Besserung des Urinbefundes Nach Absetzen des Prontosils schon am nächsten Tag wieder Fieber u Harnbeschwerden Nach Verabreichung von Eubasin, anfangs 2mal 10 bis 7 II (insgesamt 17g) endgültige Heilung Gravidität bleibt ungestört

Also *Pyelitis in Gravidität (V Monat)*, auf Prontosil nur vorübergehende, auf Eubasin endgültige Heilung Gravidität bleibt ungestört

Falls bei Kolpyelitis von Prontosil keine endgültige Besserung erreicht wird, habe ich mit gutem Erfolg einige Tage lang Mancitrop oder Mandelat (5 ccm i v) gegeben

Bei Kindern wird nach den Erfahrungen von Huber die Kolpyurie (in 20 Fällen) oftmals schlagartig gebessert, selbst langwierige Fälle heilten aus, sogar ein 12jähriger Junge mit Kolisepsis genas, im Blut ebenso im Milzpunktat (bei der Operation wegen Verdachts auf Peritonitis) war *B. coli* gezüchtet worden

Opitz hatte verblüffende Resultate bei der kindlichen Pyurie speziell durch *B. Coli* mit Prontosil rubrum, album und Albucid, die Leukozyten verschwinden in 14 Tagen aus dem Urin, während die Bakteriurie noch länger bestehen kann Er empfiehlt deshalb, nach Abklingen der Erscheinungen eine 8tägige Nachbehandlung anzuschließen

Auch mit Albucid werden gute Erfahrungen bei akuter Zystopyelitis ebenso wie bei chronischen Krankheiten der Harnwege erreicht Schittenhelm, Hager, Reindel und Schlösser haben über gute, zum Teil überraschende Erfolge berichtet Verabreicht wurde teils Albucid intravenös (jeden zweiten Tag 5 ccm, Hager) und gleichzeitig oder allein 3mal täglich 2 Tabletten etwa 5 Tage lang gelegentlich auch länger Reindel erwähnt einen Fall von Schwangerschafts-pyelitis bei welchem wegen starker Hyperemesis die Einnahme von Tabletten unmöglich war, aber die intravenöse Albucidbehandlung zum Erfolg führte Bei sehr empfindlichem Magen, z. B. Schwangerschafts-pyelitis habe ich ebenfalls mit nur intravenöser Einnahme von Albucid (5 Tage lang täglich 5 ccm i v) sehr schöne Ergebnisse gesehen Auch beim Albucid ist eine besondere Beachtung der Azidität des Harnes nicht notwendig hervorgehoben wird die

setztem Urin immer wieder festgestellt. Bei hauptsächlich dem Chirurgen zu Gesicht kommenden Fällen von Cystitis und Cystopyelitis, Erkrankungen, die fast immer die Folgeerscheinungen eines sich im Harntrakt abspielenden Grundleidens sind und die fast stets mit einer Harnstauung einhergehen, hat Rieder mit Sulfonamiden — wie zu erwarten war — keine Erfolge gesehen, wie sie bei unkomplizierter Cystitis, Cystopyelitis und Coli Pyurie der Kinder die Regel sind.

Literatur

- Bablik, Münch. med. Wschr. 1941 578
 Clark J. amer. med. Assoc. 112 719 (1939)
 Crunke W. Med. Welt 1947 1156
 Gsell, Schweiz. med. Wschr. 1940 347
 Hager Fr. Münch. med. Wschr. 1939 1040
 Hau. Fortschr. Ther. 15 581, (1939)
 Haupt. Med. Klin. 1938 1531
 Henninger, H. Wien. Klin. Wschr. 1943 190
 Huber H. G. Münch. med. Wschr. 1937 II 1257
 Kohlmayer, H. Zbl. f. Chirurgie 1942 1715
 Maraun. Kinderärztl. Praxis 1936 445
 Meding B. Münch. med. Wschr. 1941 575
 Meißner W. Med. Klin. 1937 I 95
 Nielsen. Ugeskr. Laeg. 1939 147
 Opitz. Med. Klin. 1940 151
 Pflaumer W. Münch. med. Wschr. 1935 Nr. 43 und 44
 Pflaumer W. und H. Kunatmann. Jkurse. ärztl. Fortbild. 1939 II 4 14
 Praetorius G. Zschr. f. Urologie 37 149 (1943)
 Peindel W. Münch. med. Wschr. 1939 II 1115
 Ringelmann. Ther. Gegenw. 1938 H. 9
 Richter. Arch. f. Hyg. 12
 Rubritius. Wien. med. Wschr. 1941 1
 Rüther. Zbl. Gynäk. 67 51 (1938)
 Schittenhelm. Münch. med. Wschr. 1939 1293
 Schlösser. Ther. Gegenw. 1939 187
 Temming. Kinderärztl. Praxis 1935 400
 Türk R. Münch. med. Wschr. 1937 II 1259
 Unshelm. Med. Welt 1937 660
 Weiser. Med. Klin. 1937 I 674

IX Infektion der Gallenwege

Prontosil wird durch die Leber in ziemlich reichlichem Maße ausgeschieden.

Injiziert man (R. Maneke, K. Plötner und W. Siede) Gallenfistelnunden 11 Tage lang täglich 50—150 mg Prontosil solubis intramuskulär, so findet man etwa 15% der injizierten Menge in der Galle wieder. Das Maximum der Ausscheidung liegt durchweg in den ersten 8 Stunden. Mit steigender Dosis steigt auch der in der Galle ausgeschiedene Anteil an und beträgt z. B. nach Verabreichung von 50 mg nur 7% und bei 100 mg 17%. Dieselben Autoren

Mandelsäure besser Rubritius (Wien) bewährte sich Albucid bei Behandlung der verschiedenen akuten und chronischen Harninfektionen ausgezeichnet. Die Kolipyelitis wird durch Mandelsäure besonders günstig beeinflusst, letztere ist aber bei einem Rest N über 40 mg% besser wegzulassen, weil das Mittel Azidose bewirkt und hierdurch der Eiweißgehalt des Harns erheblich anzusteigen pflegt.

Gsell erzielte bei Kolinfektion der Harnwege mit S Th (Ciba) rasche Entfieberung und Heilung auch hartnäckiger Fälle, die Kolibakterien verschwanden innerhalb von 1—2 Wochen aus dem Urin, was zuvor mit den üblichen Harninfektantien nicht gelungen war. Er empfiehlt für solche Fälle nicht eine hochkonzentrierte Stoßtherapie, sondern kontinuierlich einige Zeit fortgesetzte Verabreichung niedriger Dosen von S Th z. B. 3mal 1—2 Tabletten, womit eine Urinkonzentration von 50—150 mg% an freiem Thiazolderivat erreicht wurde.

Bablik (Wien) empfahl ein kombiniertes SA Präparat „Septurit“, eine Molekularverbindung von p-Aminobenzolsulfonamid mit Hexamethylentetramin, gleichzeitig i. v. und peroral verabreicht und sah danach rasche Entfieberung und Besserung des Harnbefundes bei schwerer fieberhafter Zystitis im Gefolge von Prostatahypertrophie. Unter 126 Fällen sah er nur 2 Rezidive, die beim 2. Stoß geheilt wurden.

Nielsen (Aarhus), welcher 54 Fälle von Harneiterung erfolgreich mit PA behandelte (8—9 Tage lang täglich 2,7 g), hebt hervor, daß die Wirkung bei gramnegativen Bazillen und Staphylokokken erfolgreich, bei Enterokokken gering oder negativ ist.

In der Praxis läßt sich nicht immer vor Einsetzen der Chemotherapie der Ausfall der Urinkultur abwarten. Wir geben im allgemeinen von vornherein Prontosil in den üblichen Dosen, wie oben angegeben. Führt diese Behandlung nicht zum Erfolg, so schalten wir auf Albucid i. v. um oder versuchen einen Eubasinstoß. Der Vorteil einer Behandlung mit SA-Derivaten ist vor allem auch darin zu sehen, daß im Gegensatz zur Mandelsäuretherapie, auch bei alkalischem Urin und bei gestörter Nierenfunktion die SA-Derivate wirksam und ohne unerwünschte Nebenerscheinungen sind.

Das von der Firma von Heyden neuerdings herausgebrachte Euzernil von der Formel N-Sulfamylcarbamid ist von Prætorius (Hannover) mit großem Erfolg zur Behandlung von Harninfektionen verschiedenster Art empfohlen worden. Es hat den großen Vorzug, daß es völlig unschädlich ist und selbst in großen Dosen sehr lange Zeit verabreicht werden kann. Wichtig ist, daß die Einnahme (im Gegensatz zu allen anderen Sulfonamiden) auf leeren Magen erfolgen muß. Ich selbst habe das Mittel bei zahlreichen Fällen mit Erfolg verwendet und vor allem die stark säuernde Wirkung bei alkalisch zer-

setztem Urin immer wieder festige teilt Bei hauptsächlich dem Chirurgen zu Gesicht kommenden Fällen von Cystitis und Cystopyelitis, Erkrankungen die fast immer die Folgeerscheinungen eines sich im Harntrakt abspielenden Grundleidens sind und die fast stets mit einer Harnstauung einhergehen hat Rieder mit Sulfonamiden — wie zu erwarten war — keine Erfolge gesehen wie sie bei unkomplizierter Cystitis, Cystopyelitis und Coli Pyurie der Kinder die Regel sind

Literatur

- Bablik Münch. med. Wochr 1941 898
 Clark J amer. med. Assoc 112 719 (1939)
 Cronke W. Med. Welt 1942 1156
 Gsell Schweiz. med. Wochr 1940 347
 Hager Fr. Münch. med. Wochr 1939 1040
 Hau Fortschr. Ther. 15 583, (1939)
 Haupt Med. Klin 1938 1031
 Henninger, H. Wien. Klin. Wochr 1943 190
 Huber H.G. Münch. med. Wochr 1937 II 1257
 Kohlmayer H. Zbl. f. Chirurgie 1942 1715
 Maraun Kinderärztl. Praxis 1936 440
 Meding B. Münch. med. Wochr 1941 575
 Meißner W. Med. Klin 1937 I 95
 Nielsen Ugeskr. Læg 1939 1247
 Opitz Med. Klin 1940 151
 Pflaumer W. Münch. med. Wochr 1935 Nr. 43 und 44
 Pflaumer W. und H. Kunstmann Kurse ärztl. Fortbild 1939 II 4 14
 Praetorius G. Zschr. f. Urologie 37 149 (1943)
 Reindel W. Münch. med. Wochr 1939 II 1115
 Pingelmann Ther. Gegenw 1938 II 11
 Richter Arch. f. Hyg 12
 Pubritius Wien. med. Wochr 1941 1
 Rüther Zbl. Gynäk. 62 51 (1938)
 Schittenhelm Münch. med. Wochr 1939 1903
 Schlösser Ther. Gegenw 1939 187
 Temming Kinderärztl. Praxis 1935 400
 Türk H. Münch. med. Wochr 1937 II 159
 Unshelm Med. Welt 1937 660
 Weiser Med. Klin 1937 I 674

IX Infektion der Gallenwege

Prontosil wird durch die Leber in ziemlich reichlichem Maße ausgeschieden

Injiziert man (R. Mancke, K. Plötner und W. Siede) Gallenfistelnunden 11 Tage lang täglich 50—100 mg Prontosil solubile intramuskulär so findet man etwa 15% der injizierten Menge in der Galle wieder. Das Maximum der Ausscheidung liegt durchweg in den ersten 8 Stunden. Mit steigender Dosis steigt auch der in der Galle ausgeschiedene Anteil an und beträgt z. B. nach Verabreichung von 50 mg nur 7% und bei 100 mg 17%. Dieselben Autoren

fanden auch beim Menschen gute Ausscheidung des Prontosil durch die Leber beginnend nach einer Stunde nach weiteren 1—2 Stunden auf der Höhe um dann in weiteren 2 Stunden fast völlig zurückzugehen. Nach intramuskulärer Injektion von 0.25 Prontosil solubile z. B. fanden sie in 1 ccm Duodenalsaft bis 15 mg Prontosil. Auch bei Ikterus war die Ausscheidung gut und betrug bei 1 resp. 10 ccm Prontosil solubile 0.5 resp. 5 mg Prontosil in der Galle.

Bettman und Spier (Chicago) studierten bei 11 Kranken, die wegen verschiedener Gallenleiden operiert werden mußten und vor der Operation S. A. erhielten, das Verhalten der S. A. Substanzen in der Blasengalle bzw. bei Gallen fistelpatienten in der Lebergalle. In der Blasengalle fanden sie die S. A. Konzentration meist höher als im Blut, teilweise waren aber nur Spuren darin enthalten. Ob eine wirkliche Desinfektion der infizierten Galle durch S. A. Mittel möglich ist, läßt sich noch nicht entscheiden.

Da als Erreger der Cholangitis vor allem Strepto-, Staphylo-, Pneumo- und Enterokokken sowie Bakterien der Typhus Koligruppe, in erster Linie das *B. coli commune* in Betracht kommen lag es nahe, zur Behandlung von Cholangitis Cholezystitis dieses Mittel zu verwenden. Über günstige Wirkung hat 1938 bereits K. Bohland (Bonn) berichtet und dabei vor allem betont, daß in wenigen Tagen die Kranken entfiebern und in 8—10 Tagen die Anschwellung von Leber und Gallenblase zurückgehe und die Druckschmerzhaftigkeit verschwinde. Eine Leberschädigung, d. h. positive Urobilinogenreaktion kann Prontosil dadurch vortauschen, daß es mit dem Neubauer'schen Aldehydreagens eine Rotfärbung gibt. Bevor man sich zu operativem Eingriff bei Cholezystitis oder Cholangitis entschließt, sollte man eine Prontosilkur versuchen. Auch Kazda (Wien) empfiehlt auf Grund von 11 erfolgreich mit Prontosil behandelten entzündlichen Erkrankungen der Gallenwege 3mal täglich peroral 2 Tabletten oder 1 bis 2mal intramuskulär 5 ccm zu verabreichen. Besonders Fälle von Cholangitis sprachen gut an, aber auch die Cholezystitis und Pericholezystitis bessern sich damit früher und sicherer als mit der sonst üblichen Behandlung. Traut und Logan (Chicago) sahen ebenfalls bei Cholangitis gute Erfolge. R. Mancke, K. Plotner, W. Siede behandelten in der Leipziger medizinischen Klinik eine Reihe von entzündlichen Leber- und Gallenwegsentzündungen mit Prontosil, meist in Form eines 6tägigen Stoßes. Im Verein mit physikalisch diätetischer Therapie ergab sich häufig ein guter Behandlungserfolg, verschiedene Male kam es sogar zu fast schlagartiger Heilung mit kritischer Entfieberung. Auffallend „unstigen“ Erfolg sahen die Autoren besonders bei Cholangitis mit akuten Erscheinungen, hohem Fieber, kolikartigen Schmerzen und mehr oder weniger Gelbfucht, während bei chronischen Infektionen der Gallenwege keine Erfolge zu verzeichnen waren.

W Siede hat neuerdings über 59 Fälle von Cholezystitis und 74 Fälle von Cholangitis berichtet, die in der Leipziger Klinik mit Pron-tosil und Albucid behandelt wurden. In 63% trat bei Cholezystitis, in 53% bei Cholangitis klinisch Heilung ein. 25 bzw. 35% wurden wesentlich gebessert, je 12% blieben unbeeinflusst. Bei letzteren handelte es sich meist um Komplikationen, wie Gallenblasenempyem, Peritonitis, Leberabszeß, Koliksepsis, Choledochusverschlußstein, die zum Teil durch Operation gerettet werden konnten.

W Schmidt prüfte bei einer Reihe von mit S A bzw. Uliron behandelten Gonorrhöepatienten die Leberfunktionen mittels Galaktosebelastungsprobe und gleichzeitiger Verfolgung der Blutzuckerkurve bei ständiger Kontrolle des Urins auf Urobilinogen, Tyrosin und Leucin. Es ergab sich, daß Verabreichung von S A Präparaten bei Gonorrhöikern die gonotoxisch gestörte Leberfunktion fast regelmäßig günstig beeinflusste. Niemals trat eine Ausscheidung von Urobilinogen, Tyrosin oder Leucin auf, so daß die Sulfamidkörper dem Leberparenchym gegenüber als ganzlich indifferent anzusehen sind. Auf die normale Leberfunktion üben die Sulfonamide keinen ungünstigen Einfluß aus. Wenn eine Leberschädigung durch die Infektion bedingt ist, führt oft gerade die S A Behandlung gleichzeitig zum Verschwinden der Infektion und des Leberschadens. Nach Wilde wird die Leberfunktion durch gleichzeitige Vakzine und Chemotherapie nicht verschlechtert, sondern vielmehr günstig beeinflusst. Auch der Ikterus, der bisweilen mit schweren Pneumonien einhergeht, stellt nach meinen Erfahrungen wie nach den Beobachtungen von Bürger keine Gegenindikation dar. Bei gonotoxisch bedingten Leberschäden besitzen die S P Präparate gleichfalls eine günstige Einwirkung.

Über die Verträglichkeit der S A Präparate bei Leberstörungen nicht bakterieller Art ist jedoch noch zu wenig bekannt, so daß bei solchen Störungen eine weitere Belastung der Leber durch S A Verabreichung zunächst nicht ratsam erscheint.

Ich selbst habe seit zwei Jahren in zahlreichen Fällen von akuter oder subakuter Entzündung der Gallenblase und der Gallenwege Pron-tosil mit oftmals gutem Erfolg verwendet. Ein Beispiel:

Chronisch rezidivierende Cholezystitis durch Pron-tosil anscheinend günstig beeinflusst

Emma H., 6^o Jahre alt, 11 X.—5 XI 1940 war früher (Juni 1939) schon wegen chronisch rezidivierender Cholezystitis hier behandelt. Jetzt wieder an Gallensteinkolik mit geringerem Ikterus, leichtem Fieber erkrankt und eingeliefert. Neben der üblichen Behandlung Wärme, Opiumbelladonnazäpfchen werden wegen höherer Temperatur ab 14 X.—23 X. täglich 3 mal 2 Tabletten Pron-tosil verabreicht. Schon am nächsten Tag Abfall der Temperatur, die mit leichten Schwankungen normal bleibt. Auch subjektiv wird Patientin rascher beschwerdefrei als bei der letzten Behandlung im Juni 1939.

In hartnäckigen Fällen sah ich besonders günstige Wirkung von zunächst Curcumen (als Tabletten und intravenös verabreicht), woran sich ein Prontosilstoß teils per os, teils intramuskulär anschloß. Eigens hervorgehoben sei, daß bei Prontosilgebrauch nicht gleichzeitig, wie das ja bei Leber- und Gallenerkrankungen besonders nahehegt, sulfathaltige Abfuhrmittel verwendet werden sollen.

Von chirurgischer Seite (H. Fischer [Wien]) wurde Prontosil neben Spasmolytika zur Vorbehandlung bei Gallenblasenoperationen empfohlen.

Literatur

- Bettman und Spier *Proc Soc exper Biol & Med* 41, 463 (1939)
 Bohland K. *Fortschr Ther* 1938 II 7 358
 Fischer H. *Wien klin Wschr* 1938 188
 Kazda, Fr. *Wien klin Wschr* 1938 1099
 Manche R. K. Plötner und W. Siede *Münch med Wschr* 1939 1800
 Schmidt W. *Klin Wschr* 1939 II 903
 Siede W. (Med. Gesellschaft, Leipzig, 10. Juni 1941) *Ref. Klin Wschr* 1941 920
 Traut E. F. und C. E. Logan *J. Labor & clin Med* 24 104 (1939)
 Wilde H. *Dtsch med Wschr* 1942 139

X Infektion durch *Bact. Bang* und *melitense*

In vereinzelten Fällen hat bei Bang-Infektionen des Menschen das Prontosil günstig gewirkt. Bei dem bekannten launischen Verlauf der Bang-Infektion wie des Maltafiebers sind therapeutische Ergebnisse hierbei nur mit großer Vorsicht zu verwerten. Berger u. Schnetz Roth, Suchier sowie Ahringsmann berichteten über gute Erfolge in einzelnen Fällen. Auch aus dem Ausland sind zum Teil günstige Erfahrungen mitgeteilt worden. Welch und seine Mitarbeiter sahen nach Verabreichung von SA die Serumagglutination, die entweder fehlte oder niedrig war, merklich ansteigen. Long und Bliss hatten nur zweifelhafte Erfolge. Bei 5 Kranken erfolgte zunächst Besserung, aber leider bei 4 derselben nach Aussetzen des Mittels wieder ein Rückfall, zweimal mit positiver Blutkultur. Auch Debono äußert sich nicht sehr günstig über die Behandlung der *Brucella melitensis*-Infektion durch Prontosil. Er hatte in 25 Fällen keinen Erfolg, 16 davon verliefen als gewöhnliches und anhaltendes Fieber, 6 mit leicht intermittierendem Fiebertypus, ähnlich einer Bang-Infektion, 4 waren maligne septikämische Fälle. Domagk beobachtete 1935 die rasche Abheilung einer zunächst unklaren fieberhaften Erkrankung eines Laboratoriumsangehörigen, die sich dann als sichere Bang-Infektion herausstellte, nach Einnehmen von Prontosiltabletten trat rasche Genesung ein. Neumann sah bei Maltafieber mit Pronto

sil solubile Erfolge, ebenso Petzetakis (Athen). Der 42jährige Kranke mit schwerem Maltafieber erhielt nach etwa 8wöchigem Verlauf 10 Tage lang täglich 5,0 Prontosil solubile intramuskulär und gleichzeitig 20 Tage lang 3mal 1 Tablette per os. Nach der 10. Injektion blieb er dauernd fieberfrei, schon nach der ersten Injektion erfolgte Besserung des Allgemeinzustandes und Anstieg der Erythrozyten.

In England wurde von mehreren Autoren eine günstige Wirkung des Prontosil beim undulierenden Fieber berichtet. Von Richardson sowie Francis je 3 Fälle, von Lloyd, von Mathews sowie Punch je ein Fall. Manson Bahr hatte in 6 Fällen Schöler in 1 Fall Erfolg mit Sulfapyridin, Sheppe (Ohio) in einem Fall mit Prontylin. Sapinski (Innsbruck) erzielte rasche Entfieberung und Dauerheilung in einem Fall mit hohen Dosen Prontosil peroral und i. m. Er hält diese Therapie für die aussichtsreichste, die — bei genügender Dosis — niemals versagt.

Bickel (Genf) sah im allgemeinen ausgezeichnete Erfolge von S. A. Behandlung. Je früher um so sicherer! Meist wurde um den 6. Tag nach Beginn der Behandlung das Fieber niedrig, allerdings erfolgen häufig Rückfälle, die sich aber vermeiden lassen, wenn die Behandlung nicht zu früh abgebrochen wird. Bickel ist jetzt zur Behandlung mit S. P. und S. Th. übergegangen beginnend mit 5 g am 1. Tag in fallender Dosis so daß schließlich während einer Woche 2 g pro die genommen werden.

Ich selbst war mit Curschmann u. a. lange Zeit der Prontosilbehandlung skeptisch gegenübergestanden und habe die intravenöse Vakzinebehandlung vorgezogen, welche auch di. Guglielmo (Neapel) neuerdings auf Grund seiner sehr guten Erfolge in Catania 1932—38 warm empfiehlt. Ich sah aber in letzter Zeit doch mehrere Fälle von Bang-Infektion bei welchen auch kritische Beurteilung einen Erfolg der Prontosil bzw. Eubasinbehandlung zugeben mußte. Die Kurve einer mittelschwer verlaufenden Bang-Infektion zeigt die prompte Einwirkung kleiner Eubasindosen.

Else D., 44jährige Stenotypistin. Früher Gelbsucht und Ischias, sonst gesund, keine Kinder. Im Juni 1939 Beginn mit Mattigkeit, seit 14 Tagen starke Nachtschweisse, müde, abends Fieber tags verhältnismäßig wohl, so daß sie noch arbeiten konnte. Seit 2. VIII. auch tagsüber Fieber, sonst keinerlei Beschwerden, kein Husten, Appetit seit etwa 3 Wochen schlecht. Patientin trinkt täglich 1/2 Liter ungekochte Milch. Bei Aufnahme 5. VIII. 1939 Temperatur 39° bis 39,8°, verhältnismäßig wenig gestörtes Allgemeinbefinden, Puls 110. Über der Herzspitze ein systolisches (akzidentelles?) Geräusch. Leib weich, Milz ist mit einem derben Rand unter dem linken Rippenbogen eben palpabel. Auf fallend starke Konjunktivitis. Nach Anamnese bestand die Erkrankung etwa 6—8 Wochen. Agglutination auf Bang 1:800, positiv Blutsenkung 45 mm, Leukozyten 4000 (2 Basophile, 9 Jugendliche, 17 Stabk., 7 Segmentk., 61 Lympho., 4 Gr. Monozyten). Es handelte sich um eine leicht bis mittelschwer verlaufende

Bang Infektion etwa in der 8 Woche Ab 2 Tag des Krankenhausaufenthaltes erhielt Patientin 3mal 1 Tablette Eubasinum 4 Tage lang insgesamt 6 g Die Temperatur fiel prompt ab und wurde nur am 12 VIII einmalig durch ein Zahnschwür auf 38,4° gesteigert Rasche Erholung Die Agglutination auf Bang blieb bis 1 800 positiv Am 29 VIII gebessert entlassen und gesund geblieben.

Auch ein weiterer mittelschwerer Fall von Bang Infektion wurde in der 3 Krankheitswoche nach 8 g Eubasinum rasch fieberfrei und blieb geheilt

Elsabeth Sch, 56jährige Geflügelzuchtberaterin, 23 II—16 III 1940 erkrankte vor 8 Wochen mit Fieber ohne sonstige besondere Beschwerden Bei der Aufnahme bestand Fieber, morgens 37,6 abends 39,2° Leukozyten 6800 davon 41% Lymphozyten Senkung 16 mm Leber und Milz nicht vergrößert Lungen und Herz o B Agglutination auf Bac Bang 1 200 positiv Patientin erhielt 3 Tage lang 3mal täglich 2 Tabletten Eubasinum dann mußte wegen Erbrechens ausgesetzt werden Nach 2 Tagen war die Temperatur schon auf abends 38,2° abgesunken und blieb ab 4 März bis zur Entlassung normal bei rascher Besserung des Allgemeinbefindens Lungen röntgenologisch o B Agglutination auf Bac Bang am 5 III bis 1 400 am 16 III bis 1 100+ Bei späterer Kontrolle erwies sich die Heilung als anhaltend

Markoff (Aarau) hebt bei der Besprechung der pulmonalen Formen der Bangschen Krankheit hervor, daß ihm die kombinierte Behandlung mit Causyth und Sulfathiazol (Ciba 3714) günstige Resultate zeitigte, während sowohl Causyth wie STh allein oft nicht zum Ziele führten

Šapinsky (Innsbruck) gab einem 25jährigen Bangpatienten nach wochenlangem Fieber 3mal 2 Tabletten Protosil rubrum und 11 Tage lang je 10 ccm Protosil solubile i m am 11 Tag der Behandlung entfieberte der Kranke und blieb 1½ Jahre ohne Rückfall

Bei einer 33jährigen technischen Assistentin die eine Laboratoriumsinfektion an Bangscher Krankheit mit schwerem Verlauf aufwies war die Krankheit, wie Durbeck (Wuppertal) beobachtete, durch verschiedene Sulfonamide allein nicht zu beeinflussen kam aber nach einer darauffolgenden 2maligen intravenösen Injektion von 10 ccm Detoxin prompt zur Abheilung

In jedem Fall von undulierendem Fieber ist zum mindesten ein Versuch mit SP Behandlung angezeigt, wenn auch gerade bei diesem Krankheitsbild therapeutische Erfolge nur vorsichtig zu verwerten sind

Literatur

- Ahringsmann Munch med Wschr 1937 II 1778
 Bickel G Rev méd Suisse rom 61 492 (1941)
 Berger W und H Schnetz Med Klin 1937 594
 Curschmann H Fortschr Ther 1937 593
 Debono I E Brit med J 4076 326 (1939)
 Durbeck K Munch med Wschr 1942 II 873
 Francis Lancet 1938 I 496
 Götze und Müller Dtsch tierärztl Wschr 1936 Nr 15
 di Guglielmo Z ärztl Fortbild 1941 304
 Kato und Lane Lancet 1937 II
 Lloyd Brit. med J 1938 I 145
 Manson Bahr ref Lancet 1939 I 1441

- Markoff Helvet. med. Acta 7 576 (1940/41)
 Neumann C. L. Brit. med. J. 1938 342
 Petzetakis Dtsch. med. Wschr. 1938 1148
 Punch L. Lancet 1938 II 429
 Ravina Presse méd. 1938 691
 Richardson L. A. Lancet 1938 I 49.
 Roth Dtsch. med. Wschr. 1935 II 1734
 Sapinsky H. Therapie d. Gegenw. 83 62 (1942)
 Sapinski Ref. Münch. med. Wschr. 1941 II 977
 Scholer Schweiz. med. Wschr. 1939 685
 Sheppe J. of Chemother. 15 38 (1938) (Lit.)
 Stern und Blake J. amer. med. Assoc. 110 1500 (1938)
 Suchier Fortschr. Ther. 1937 305
 Traut E. F. und C. E. Logan J. Labor. & clin. Med. 24 604 (1939)
 Weinzierl Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. 1937 383
 Welch und Mitarbeiter J. amer. med. Assoc. 111 926 (1938)
 Wilson und Meyer Brit. med. Journ. 1940 47

XI Bakterienruhr

Bei bestimmten Fällen von Bazillenruhr empfahl Domagk die Verabreichung von Prontosil P A und Uliron C. Gorlitzer sah bei frischen Ruhrfällen schon wenige Tage nach Beginn der Prontosil-Behandlung Entfieberung, Normalisierung der Stühle, Verschwinden der Dysenteriebazillen aus dem Stuhl und Beschwerdefreiheit. Er gab 3mal täglich 1 Tablette Prontosil für 3 Tage vom 4.—7. Tag 2mal 1 Tablette täglich. Auch P A fand er wirksam.

Forster hat 1939 über gute Erfolge und schnelle Besserung nach Einspritzung von Eubasin bei ruhrartigen, hochfieberhaften Darmkatarren mit blutigen Stühlen mitgeteilt und Nickusch, der in einem Seuchenlazarett des Generalgouvernements im Herbst 1940 zahlreiche Ruhrfälle mit einer im ganzen auffallend niedrigen Sterblichkeit beobachtete, behandelte 35 Kranke mit schwerer Ruhr peroral mit Eubasinum. Die Wirkung war überraschend selbst bei Schwerstkranken Verschwinden der Blutstühle Abfall des Fiebers Aufhören von Schmerzen Besserung des Allgemeinbefindens und Abkürzung der Behandlungsdauer um 14 Tage, dabei kein Todesfall keine Nebenwirkungen.

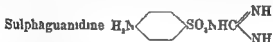
Stickl und Gärtner (Tübingen) haben bei Gonorrhoe-Patienten, die therapeutisch verschiedene S. A. Präparate erhielten, unter Einwirkung derselben die Zahl der gramnegativen Darmbakterien wesentlich vermindert, ganz besonders bei oraler Zufuhr von Eubasinum, Globucid und Pyrimal. Nach den experimentellen Untersuchungen der beiden Forscher ist es wahrscheinlich, daß nicht bloß die Ruhrerreger und zwar sämtliche Typen gleichmäßig durch S. A. im Wachstum gehemmt werden, sondern auch die Ruhrtoxine selbst beeinflusst werden,

was sich klinisch als rasche Entfieberung, Besserung des Allgemeinbefindens bei schwerer Infektion, Verminderung der Komplikationen ausdrückt. Die beigegebenen Kurven zeigen diese günstige Wirkung bei Fällen von Shiga Kruse Ruhr sowohl bei einem 5 jährigen Knaben wie bei einer 29 jährigen Frau. Inzwischen sind sowohl in der Heimat als auch von allen Fronten günstige Erfolge der Stoßbehandlung der bakteriellen Ruhr, sei es mit S P, sei es mit S Th, berichtet worden. Gerade die Behandlung der Durchfallkrankheiten bei der Truppe zeigt nach verschiedenen Autoren (Bade), daß die Stoßbehandlung aller infektiösen Darmerkrankungen mit S A in der Praxis außerordentliches leistet. Wie bei der Pneumonie alle Typen des Pneumokokkus gleichmäßig erfaßt werden, so auch bei der Bazillenruhr, der Shiga Kruse Erreger reagiert ebenso wie der Flexner oder wie E Ruhr gleichmäßig gut (Sailc, Panaitescu und Bruckner, Bukarest, G und Th Jenrich). Bürger (Leipzig) sah bei etwa 60 Fällen von Globucid 8—10 g pro Tag, weitergegeben bis 2 Tage nach Aufhören der Darmerscheinungen, schlagartige Einwirkung. Holler u Thümmel konnten in einem Reservekriegslazarett im Generalgouvernement 700 Ruhrkranke vergleichsweise mit Serum, Bakteriophagen, Eubasin und Diät allein behandeln. Bei Gruppenerkrankungen mit ruhrartigen Darmprozessen waren die Erfolge mit Eubasin so überzeugend, daß das Mittel als Methode der Wahl empfohlen wird, Komplikationen und Nachkrankheiten sind danach auffallend selten zu beobachten. Das S P zeigte entgiftende und bakterizide Wirkung, unter 300 Ruhrkranken konnten nach Anwendung desselben niemals Bazillen im Stuhl nachgewiesen werden. Der Nachweis von Ruhrerregern, an und für sich schon schwierig und unzuverlässig, wird nach Verabreichung von S A unmöglich. Gleichzeitig hört aber auch der Ruhrkranke auf, ansteckend zu sein. Am besten reagieren jene Enteritiden auf S A, die nicht schon mehrere Tage mit Adstringentien behandelt worden waren (Winkelmann). Die Behandlung eines Ruhrkranken gestaltet sich nach Jacobi und Dorschel wie folgt: sofortige Darmentleerung mit Rizinusöl, Wärme, Diät (in den ersten 24 Stunden nur Tee), reichliche Zufuhr von Salz und Flüssigkeit, sofort Sulfonamid stoß z B 6 g S P oder S Th oder Globucid am ersten Tag, dann in fallenden Dosen, bis der Kranke insgesamt 20—30 g S A zugeführt erhalten hat. Bei verschleppten schweren Fällen außerdem mehrfach Bluttransfusionen.

Jones u Abse behandelten 21 Fälle von Flexner Ruhr mit gutem Erfolg. Retzlaff sah nach Einleitung der S A Behandlung die Sterblichkeit von 20% auf 0% sinken. Eichhoff und Stürmer sahen als Folgen der S A Behandlung eine wesentliche Verkürzung der Behandlungsdauer bei Flexner Ruhr. Die blutigen Stühle und Spasmen verschwanden meist schon am 2. oder 3. Tag der S A Behandlung.

Die Häufigkeit der Entleerung ließ nach, die Konsistenz der Stühle nahm zu, gleichzeitig sank die Temperatur und besserte sich der mit unter durch Toxine geschädigte Kreislauf. Verabreicht wurden am 1. Tag 4mal 2 Tabletten Sulfapyridin, am 2. Tag 3mal 2 Tabletten, am 3. Tag 3mal 2 Tabletten à 0,5 g. Swyer beschreibt die Wirkung von SP bei 92 Patienten mit Sonne Ruhr. Panaitescu und Bruckner verabreichten Th (Eleudron) in 30 Fällen von Shiga Ruhr und 96 Fällen von ruhrartigen Kolitiden. Die täglich verabreichte Dosis betrug 4 g, die mittlere Gesamtdosis für einen Kranken 11,1 g. Am Abend der Einlieferung wurde zunächst ein Abführmittel (20 g Natr. sulfat) gegeben und am nächsten Morgen mit der Eleudronbehandlung begonnen. Die Tagesdosis von 4 g wurde auf 4 Einzeldosen verteilt. In 24–48 Stunden nach der Eleudron-Darreichung traten rasche Senkung des Fiebers, Beseitigung der Tenesmen und Normalisierung der Stühle hinsichtlich Anzahl und Aussehen ein. 96% der behandelten Patienten konnten nach 84 Stunden als geheilt angesehen werden. Die beschriebene Behandlung wird als wesentlich wirksamer als alle anderen Behandlungsmethoden einschließlich der Serotherapie hingestellt. G. Jenrich und Th. Jenrich haben bei einer bakteriologisch bösartig verlaufenden Epidemie von Flexner Ruhr STh (Cibazol) mit gutem Erfolg verwendet. Über Erfolge mit STh bei Bakterienruhr haben ferner Marshall und Bratton, Anderson, Valdés und Gallardo, Fonseca e Castro u. a. berichtet.

Bulmer und Priest fanden bei 492 Ruhrpatienten im mittleren Osten



noch etwas wirksamer als SP. Schonbrunner erreichte bei einem Vergleich zwischen Serum-Phagen und SP-Therapie mit der Sulfonamidtherapie den besten Erfolg.

Auch die Ruhr im Säuglings- und Kindesalter spricht auf Sulfonamide gut an (Brieger). Bei Brechdurchfall der Säuglinge empfiehlt Henderson Sulfaguanidin als wirksamstes Mittel, erste Dosis 0,75 g, dann alle 4 Stunden 0,4 g bis zu deutlicher Besserung. 1–2 Wochen lang gleichzeitig ausgiebige Flüssigkeitszufuhr gegen die Exsiccose. Das Sulfaguanidin hat eine lange Verweildauer im Darm, weil es nur langsam resorbiert wird. Über die Wirkung von Sulfaguanidin bei Ruhr berichteten ferner Fairley und Boyd sowie Brewer, Stroe, Irofti, Bruckner und Mihai. Sie verwendeten bei Kindern STh (Eleudron) zur Behandlung der verschiedenen gastrointestinalen Erkrankungen, bei dysenterieformer Enterocolitis und Dysenterie und zwar verabreichten sie 0,1 g pro kg Körpergewicht bei

Kindern unter 1 Jahr bis zur Heilung der Krankheit, während bei Kindern über 10 Jahren die Dosis 4—5 g täglich betrug. Mit dieser Behandlung erzielten sie bei insgesamt 156 Patienten einen überzeugenden Erfolg.

Im ganzen gesehen ist es außer Frage stehend, daß in der Sulfonamidbehandlung der bakteriellen Ruhr ein großer Fortschritt zu sehen ist. Vergleichende Prüfungen zwischen dieser und der Serumtherapie fielen sehr zu Gunsten der S A Therapie aus. Von den bisher zur Verfügung stehenden Sulfonamiden haben sich in etwa gleicher Weise S P (Eubasin), S Th (Cibazol, Eleudron) und Globucid bewährt.

Literatur

- Anderson *Journ Pediatr (Am)* 18 732 (1941)
 Anderson Cruickshank *Brit. med Journ* 497 II (1941)
 Bade *Munch med Wschr* 1943 231
 Brewer *Brit. med Journ* 1943 36
 Brieger *Kinderärztl Praxis* 1943 113
 Bulmer und Priest *Lancet* 1943 Nr 6235 69
 Bürger *Leipz med Ges* 1 12 1947, ref *Med Welt* 1943 801
 Fairley und Boyd *Lancet* 242 20 (1942)
 Fonseca e Castro *Port. med* 26 384 (1942)
 Forster *Munch med Wschr* 1939 Nr 45
 Gorlitzer *Schweiz med Wschr* 1940 281
 Henderson *Brit. med Journ* 1943 4291
 Holler und Thummel *Zschr f klin Med* 141 590 (1947)
 Jacoby Dörschel *Munch med Wschr* 1943 II 440
 Jenrich G und Th Jenrich *Med Welt* 1942 1203
 Jones und Absé *Journ men Sci* 85 1259 (1939)
 Kirsch Nieckau *Med Welt* 1943 163
 Marshall Bratton *Bull Johns Hopk Hosp* 68 94 (1941)
 Niekusch *D D Mil Arzt* 1941 361
 Panaitescu und Bruckner *Therapie der Gegenwart* 1943 129
 Retzlaff *Berl Med Ges Jan* 1943
 Saile *D D Mil Arzt* 1943 104
 Schönbrunner *Wien klin Wschr* 1943 692
 Stiehl und Gärtner *Dtsch med Wschr* 1942 II 509
 Stroe Iroftu Bruckner, Mihai *Roman med (Rum)* 1942 Nr 19, 245 und *Munch med Wschr* 1943 476
 Swyer *Lancet* 1943 Nr 6755 71
 Valdés Gallardo *Dis Médico* III 117 (1941)
 Winkelmann *D D Mil Arzt* 1943 319

XII Infektion durch Typhus- und Paratyphusbazillen

Long und Bliss sahen trotz intensiver Dosen von S A keine Wirkung auf den Unterleibstyphus. Schmidt sowie Kulsza glauben bei Typhus und Paratyphus B Erkrankungen eine günstige Prontosilwirkung festgestellt zu haben. Nach Kiewe kann der sonst wochenlange Verlauf des Typhus abdominalis durch Prontosil auf 8—10

Tage abgekürzt werden, in einem besonders schweren, von den Angehörigen bereits aufgegebenen Fall konnte er durch Prontosil intramuskulär noch Heilung erzielen. Harries, Swyer und Thompson (London) erzielten mit Prontosil und M and B 693 in der Mehrzahl der Fälle gewisse Besserungen und ein Verschwinden der Bakterien aus der Blutbahn, günstig wurden auch die Rezidive beeinflusst. Barrer erreichte in einem Fall von posttyphöser Pielitis und Typhusbazillurie, in welchem andere Therapie versagt hatte nach 5tägiger S.A. Behandlung das Negativwerden der Urinkultur. Nach Aussetzen des Mittels kam es zu einem Rückfall, doch führte weitere Fortsetzung der S.A. Kur nach 4 Tagen erneut zu Sterilität des Harns und nach weiteren 14 Tagen zu einem Dauererfolg.

Experimentelle Typhusinfektion bei Mäusen war durch Prontosil solubile gut zu beeinflussen (Holmer) aber die klinischen Erfolge sind bisher gering obwohl Einfluß auf Bakteriämie und Fieber wohl vorhanden ist. Holmer stellte aus der amerikanischen Literatur 18 Fälle zusammen, die mit Prontosil solubile P.A. resp. S.P. behandelt wurden, 12 der selben verliefen günstig.

Bei einem schweren Typhus einer 59jährigen Frau die am 7 Krankheitstag benommen bei uns eingeliefert wurde und vom 9 Krankheitstag an Eubasinum erhalten hatte sah ich zwar eine Einwirkung auf die Temperatur so daß dieselbe kaum mehr über 38 anstieg dagegen keinen Einfluß auf den toxischen Verlauf und die meningitischen Peizerscheinungen. Am 14. Tag trat der Tod ein. Die Sektion ergab Typhusgeschwüre im unteren Ileum, Coecum und Colon, frischen Infarkt in der linken Niere, Blutungen in den weichen Hirnhäuten.

Einige weitere Fälle illustrieren den wechselnden Erfolg von S.P. bei Typhus.

Alfred L., 11jähriger Schüler 7 X—9 XI 1940 Typhus abdominalis mittelschwer. Am 15. Krankheitstag aufgenommen erhält ab 18.—27. Krankheitstag insgesamt 14 g Eubasinum ohne irgendwelchen Einfluß auf Temperatur, Kreislauf oder Allgemeinbefinden. Langsame Erholung unter der üblichen symptomatischen Therapie.

Charlotte P., 26jährige Ehefrau, 18 IX—14 X. 1940 hatte am 8 IX 1940 ihre erste Entbindung ohne Komplikation und erkrankte am 10 IX. plötzlich mit Fieber und Kopf schmerzen, später Erbrechen so daß sie als „Fieber nach Entbindung“ zunächst auf die gynäkologische Abteilung eingewiesen wurde. Gynäkologischer Befund n. B., hohe Kontinua mit relativer Bradykardie, Leukozyten 5600 mit erheblicher Linksverschiebung, Agglutination auf Typhus bis 1:400 positiv. Da Patientin früher keine typhusähnliche Erkrankung und keine Typhusschutzimpfung durchgeführt hatte wird sie mit der Diagnose Typhus am 5. Krankheitstag auf die innere Abteilung verlegt. Sie erhält jetzt Eubasinum teils per os teils als intravenöse Injektion worauf die Temperatur sofort und dauernd abfällt. Auch das Allgemeinbefinden ist sehr rasch gebessert. In Stuhl und Urin keine Typhusbazillen zu finden.

Es handelte sich wohl um einen etwas atypisch und leicht verlaufenden Typhus abdominalis mit bemerkenswerter Entfieberung nach Eubasinum.

Else As 33jährige Ehefrau 21 IX—15 X 1940 erkrankte am 1 IX. mit Kopfschmerzen Erbrechen und Durchfällen seither dauernd mit Fieber zu Bett. Bei der Aufnahme am 21 Krankheitstag nur 37,6, in den nächsten Tagen Fieber bis 38,6° Widal bis 1:800 für B Typh positiv Starke vegetative Stigmatisierung Ab 27 Tag 3mal 1,0 Eubasin per os später intramuskulär, in gesamt 15g Schon am 2 Tag der Eubasinverabreichung ist die Temperatur zur Norm abgefallen Weiterhin glatte Heilung auch der gleichzeitig vorhandenen Anämie — *Leichter Typhus sofort nach Eubasin entfiebert*

In einem Fall von Paratyphus A Infektion war das am 5 Krankheitstag verabreichte Eubasinum von verbluffender Einwirkung auf Fieber und Krankheitsverlauf

Karl Gu 23jähriger Maurer hatte als Kind Masern und Mandelentzündung vor 3 Wochen eine Woche lang steifen Hals Vor 3 Tagen, 5 Sept. 1939 plötzlich erkrankt mit Kopfschmerzen am 4 nachts Fieber und Schüttelfrost, seitdem zu Bett zertweise Bauchschmerzen schlechter Schlaf, kein Auswurf, kein Husten hat in der letzten Woche 10 Pfund abgenommen Seit 11 Tagen kein Stuhlgang mehr schlechter Appetit Patient war nie im Ausland kann sich auch an keinerlei Beziehungen zu Ausländern erinnern

Aufnahmebefund am 7 IX 1939 (3 Krankheitstag) Guter Ernährungszustand kein Ausschlag keine Zyanose Der ganze Kopf ist bei Bewegungen und bei Beklopfung sehr schmerzhaft Zunge weißlich belegt etwas trocken Lunge und Herz ohne besonderen Befund Leber und Milz nicht tastbar vergrößert aber etwas druckempfindlich Keine Roseolen über dem Bauch. Extremitäten frei beweglich Achilles und Patellarsehnenreflexe schwer auszulösen

Wegen des zweifellos bestehenden Meningismus wurde vorübergehend an Meningitis gedacht. Das Sensorium ist aber klar nur ist Patient etwas apathisch Temperatur 40° Puls 90 Blutsenkung 14mm Leukozyten 4600 (1^{er} Stabk 44 Segmentk 38 Lymphozyten) Blutkultur vom 5 Krankheitstag ergibt Paratyphus Bazillus A in Reinkultur Agglutination auf Typhus und Paratyphus zunächst negativ am 20 Krankheitstag aber für Paratyphus A 1:100 positiv und zwar sowohl für Sammlungen wie für eigenen Stamm gegen Typhus 1:50 Paratyphus B 1:50 Bang negativ Diazoreaktion anfangs negativ, später schwach positiv einzelne Roseolen Ab 5 Krankheitstag wird Eubasinum gegeben, 3 Tage lang 4 bzw 6 bzw 6mal 0,5g insgesamt 8g Ab 10 Krankheitstag ist Patient völlig fieberfrei und macht eine sehr rasche Rekonvaleszenz durch wird am 11 X geheilt entlassen In Stuhl und Urin wurden keine Paratyphus A Bazillen nachgewiesen

Ein endgültiges Urteil über die Beeinflussung von Typhus und Paratyphus durch Sulfonamide läßt sich »T« noch nicht fallen, Kirsch und Nieckau (Johannisburg/Ostpr.) hatten besonders mit Pyrimal (5mal 2 Tabletten täglich mehrere Wochen lang) gute Erfolge Besonders eindrucksvoll waren von 17 so behandelten Fällen 2 Typhuskranken, bei denen es sich um denselben Bazillenstamm handeln mußte, da sie beide sich gegenseitig infiziert hatten Die eine Patientin konnte infolge äußerer Umstände nicht mit SA behandelt werden und kam trotz aller symptomatischen Therapie nach 10 Tagen ad exitum Der andere Fall verlief klinisch zunächst genau so schwer, nach intensiver SA Therapie gingen aber die akuten Erscheinungen langsam aber sicher zurück, Patient wurde geheilt

Durchschnittlich konnte mit Hilfe der S.A. schon nach 2 Wochen vollkommene Entfieberung erreicht werden. Auffallend war, daß schon nach wenigen Tagen S.A. Therapie sich die Patienten trotz noch vorhandenen Fiebers subjektiv erheblich wohler fühlten.

Literatur

- Barrer M. Lancet 1937 II 964
 Harries H. Swyer und N. Thompson Lancet 1939 I 1371
 Kiewe Chn excerpts 1936 II 8/9
 Kirsch R. und H. Nieckau Med Welt 1943 163
 Kulcsa Medycyna 1937 Nr 16, 570
 Schmidt Münch med Wschr 1936 II 2102

XIII Ulcus molle und Lymphogranuloma inguinale

Eine Reihe von Mitteilungen berichtet über gute Wirkung von S.A. Prontosil oder Uliron beim Ulcus molle. So hat A. v. Polony 6 schwere Fälle mit entzündlicher Phimose und hohem Fieber mit Prontosil (3mal täglich 1 Tablette) und äußerlich nur mit Bädern und Umschlagen von Kaliumpermanganat behandelt. Der Erfolg war verblüffend: die Temperaturen sanken nach 24—36 Stunden zur Norm, die Entzündung ging zurück. Nach 3—4 Tagen konnte man die Vorhaut zurückziehen, worauf die Geschwüre mit gut granulierenden Randern hervorkamen und mit den gewöhnlichen Mitteln zur Ausheilung gebracht werden konnten.

Järnecke (Hamburg) behandelte 15 Fälle mit Uliron anfanglich mit großen Dosen, später in Form von 2 Ulironstößen (3 Tage lang 6mal 0,5 nach 5 Tagen Pause wiederholt). Prontosil album und Prontosil rubrum zeigten ebenfalls Wirkung auf Ulcus molle, aber lange nicht so günstige wie das Uliron, unter dessen Einfluß auch schwere Fälle von großer Ausdehnung und schankrosem Bubo glatt und kosmetisch günstig ausheilten. Die Ulirontherapie des Ulcus molle ist nach Järnecke einfacher, kurzer und besser als jede sonstige Therapie, sie ist auch zur Diagnose ex juvantibus verwertbar. Ist das Geschwür ein Ulcus durum, so wird es durch S.A. Derivate nicht beeinflusst, während ein Ulcus molle innerhalb weniger Tage abheilt und ein Ulcus mixtum zwar beeinflusst, aber nicht völlig geheilt wird. Auch sonst schwer zu erfassende und schwer zu heilbare Streptobazillenträger, insbesondere Puellen, lassen sich durch Uliron ausheilen. Nach neueren Erfahrungen steht ihm das Neo Uliron in seiner Wirksamkeit gegenüber Ulcus molle nicht nach.

Bruns hat an der Ritterschen Klinik unseres Krankenhauses 4 Fälle von Ulcus molle rasch mit Eubasinum geheilt. Auch englische und amerikanische Arbeiten berichten Gunstiges.

Wilm6 (Krankenhaus Barmbeck Hamburg) hatte mit Albucid (täglich 8 Tabletten 7 Tage lang) beim Ulcus molle „100% Erfolg“ v Pastinszky (Debrezin) behandelte 93 Kranke mit weichem Schanker teils peroral, teils lokal mit Sulfanilamid (Dermoseptazine), durchschnittlich 60 g per os. Die lokale Behandlung des weichen Schankers mit Sulfanilamidpuder erwies sich als weit überlegene Behandlungsmethode. Die perorale Verabreichung wirkte am günstigsten bei Fällen von Mischinfektion mit sekundären Eitererregern.

Lang empfiehlt zur Behandlung des Ulcus molle und seiner Komplikationen 7 Tage lang 3mal täglich 3 Tabletten Albucid, meist genügt ein solcher Stoß. Die Jodoformbehandlung kann ganz weggelassen werden. Rezidive treten nur bei unvollständig durchgeführter Behandlung auf. In 9 Fällen erreichte er völlige Heilung, ob sich auch bei sog. Streptobazillenträgern mit Albucid eine Keimfreimachung erreichen läßt, muß dringestellt bleiben.

Canizares und Cohen (USA) behandelten in den letzten drei Jahren 182 Fälle von Ulcus molle, darunter 114 mit S P (3 Tage je 5, die folgenden 3 Tage je 3 g, insgesamt 21 g) und fanden, daß das unkomplizierte Ulcus molle unter ausschließlich peroraler Behandlung in 7–10 Tagen, das mit Bubonen komplizierte in maximal 17 Tagen abheilt. Meist genügt ein Stoß zur Heilung.

Hofbauer hat aus der Klinik Fuhs (Wien) soeben über 47 Fälle von Ulcus molle berichtet, bei welchen die klinische Diagnose stets mikroskopisch, meist auch durch Intrakutanprobe mit Ulcatren gesichert war (43 Männer und 4 Frauen, Durchschnittsalter bei 37 Jahren). Neben Lymphknotenschwellungen bestand 10mal eine Phimose, die den Nachweis der Streptobazillen zunächst erschwerte. 31 Kranke wurden mit Albucid per os behandelt (3mal täglich 3 Tabletten 7 Tage lang). Gleichzeitig wurde lokal teils Albucid-salbe, teils Albucidpulver angewandt, wodurch der Heilungsverlauf noch beschleunigt wurde. In 3 einfachen Fällen wurde nur Albucidpulver lokal angewendet. Auch hier waren die Erscheinungen nach 8 Tagen restlos verschwunden. Ebenso bei 5 weiteren Fällen, die je 2mal 10 ccm der 30%igen Albucidlösung erhalten hatten. Bei 10 weiteren nicht komplizierten Fällen wurde teils S P, teils S Th, teils Pyrimal verwendet. Bei S Th erfolgte erst nach einem zweiten Stoß endgültige Heilung. Die durchschnittliche Heilungsdauer der nicht komplizierten Fälle betrug 7 Tage, die der komplizierten (Phimose, Lymphknotenschwellung) 15–24 Tage. Chirurgische Eingriffe wurden meist überflüssig, bei fluktuierenden Bubonen genügte Absaugung und Nachspülung mit Sulfonamidlösung. Als Vorteil der S A Behandlung des Ulcus molle wird auch hervorgehoben, daß der Nachweis von *Spirocheta pallida* durch S A Medikation nicht gestört wird.

A Zabiri Vidá konnte sowohl nach oraler wie nach lokaler Verabreichung von Sulfathiazol gute Erfolge bei Ulcus molle erzielen. Am besten waren sie bei kombinierter lokaler und oraler Behandlung. Klucik beschreibt eine Ulcus molle Epidemie, deren rasches Erlöschen er der äußeren und inneren Anwendung von Sulfathiazol zuschreibt.

In hartnäckigen Fällen wäre daran zu denken, die Chemotherapie zu kombinieren mit einer Vakzinationsbehandlung, z. B. dem Ulcatren der Behring Werke, einer Aufschwemmung von Streptobazillen in einer 3%igen Xatrenlösung.

Literatur

- Bruns Med. Welt 1939 883
 Canizares und Cohen Arch. of Derm. 42 649 (1940)
 Hofbauer Wien Klin. Wochr. 1943 632
 Järnecke Med. Welt 1938 1872
 Klucik Wien med. Wochr. 1943 S. 643
 Lang Dermat. Wochr. 111 763 (1940)
 Mercks Jahresbericht für 1938 S. 113
 v. Pastinszky Münch. med. Wochr. 1940 404
 Polony A. v. Wien med. Wochr. 1938 Nr. 32/33
 Zabiri Vidá Medicina Espana IX 1943 576.

Das Lymphogranuloma inguinale ist die erste durch ein Virus ausgelöste Erkrankung, die sich einer Chemotherapie mit S. A. als zugänglich erwiesen hat. Die günstigen Erfolge, welche McCallum und Findlay, Levaditi sowie Schloßberger und Bar im Tierversuch hatten, sind in der letzten Arbeit von Bar in einer Tabelle zusammengestellt. Ihnen entsprechen günstige klinische Resultate, über welche Gjurić sowie Kubitzki zuerst berichteten. Auch diese klinischen Resultate sind in der Arbeit von Bar tabellarisch zusammengestellt. Erfolge lassen sich mit Prontosil, den Ulironen sowie mit Sulfapyridin erzielen. Löhe (Berlin) hat schon 1938 über vorzügliche Ergebnisse bei 5 Kranken berichtet. In allen Fällen konnte Prontosil rasche Abheilung der Frühsymptome erreichen, auch bei chronischem inguinalem Lymphogranulom bewährte sich die Prontosilbehandlung sehr gut, in 7 Fällen selbst bei jahrelangen Beschwerden der genito-recto-analen Form wurde Besserung, ja Abheilung erreicht. Inzwischen hat Löhe in der Berliner Medizinischen Gesellschaft Januar 1940 seine günstigen Erfahrungen an insgesamt 50 Patienten bestätigt.

Fulde und Herzberg berichten über Ausheilung einer *Arthritis purulenta lymphogranulomatosa inguinalis acuta*, bei welcher es im Anschluß an Vereiterung tiefer iliacaler Drüsen zu einer eitrigen Hüftgelenkentzündung kam, welcher Vorgang sich zweimal wiederholte. Löhe konnte diesen Kranken durch Prontosil heilen, nachdem das

längere Zeit gegebene Introcid, Solganal, Autovakzine und andere Mittel keinen wesentlichen Erfolg brachten. Da dieses ernste Leiden spontan nicht ausheilt, wäre ein operativer Eingriff, zum mindesten eine Punktion unvermeidbar gewesen.

Chirurgische Intervention ist nach Gjurić nicht mehr notwendig, bei veralteten Fällen müssen höhere Dosen und dazwischen 5—6 Injektionen Fuadin verabreicht werden. In einem Falle von Kubitzki (monatelang fieberndes L₁) ging die Temperatur nach einmaliger Einspritzung von 5 ccm Prontosil intramuskulär dauernd zurück. Tartaru und Pop (Cluj) gaben 10 Kranken mit L₁ und positiver Frei-Reaktion 4 Tage lang täglich 3 g Uliron. Nach 4 Tagen erfolgte ein gleicher Stoß, eventuell noch ein dritter. Meist wurde in 10—20 Tagen schon Heilung erzielt. Auch mit der kombinierten Fuadin (8—10 Injektionen) und Prontosil (10—20 g) Behandlung wurden gute Resultate erzielt.

Menk und Mohr (Hamburg) berichteten kürzlich über eine chemotherapeutische Kurzbehandlung des Lymphogranuloma inguinale. 4 mit Fuadin und Pyrifer behandelte Fälle sowie 8 mit Prontosil und Pyrifer zeigten langsame Besserung, dagegen erfolgte bei 8 Fällen unter Uliron und Pyrifer sehr gute und rasche Heilung, besonders in relativ frischen Fällen, so daß diese Methode als besonders aussichtsreich und rasch wirkend empfohlen wird.

Literatur

- Bär F. Z. Immunforsch. 97: 344 (1940)
 Fulde und Herzberg. Dtsch. Z. Chir. 251: 479
 Gjurić. Münch. med. Wschr. 1938: 835
 Kubitzki. Dtsch. Militärarzt. 1938: 116
 Löhe. Ther. Gegenw. 1938: Nr. 12. Med. Klin. 1940: Nr. 5: 159
 Menk und Mohr. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. 44: 448, (1940)
 Schloßberger und Bär. Zbl. Bakter. Orig. 144: Beih. 1/5: 228 (1939)
 Tartaru C. und L. Pop. Cluj med. (rum.) 1939: Nr. 2

XIV Die Sulfonamide in der Dermatologie

Bei Pyodermien prüften Burckhardt und Fuhs verschiedene Sulfonamidsalben, am relativ besten bewahrte sich die Salbe mit P A. Vielfach sind auch Glycerinanreibungen von P A, M P Puder und anderen Sulfonamiden erfolgreich bei Pyodermien verwendet worden. Auch Schüttelmixturen mit den Zusätzen dieser Sulfonamide erwiesen sich als wirksam und Verbandstoff sparend. Schuchard verwendete Marfanil Prontalbin Puder bei Ulcus cruris und ulcerösen Pyodermien, ferner bei geschwürig zerfallenen Hautcarcinomen und konnte dadurch die Sekretion meist schnell beseitigen. Für kleinere pustulöse Pyodermien und Follikulitiden bewahrte sich die Lösung von Pron

tosil rubrum in Alkohol Aceton Bei Schweißdrüsenabszessen verwendete Milbradt 8 Th mit Erfolg 3mal 2 Tabletten 7 Tage lang Furunkel behandelte Bosse vielfach allein mit einer Acetonlösung des Prontosil mit gutem Erfolg (Prontosil 2,0, 90% Alkohol 60,0, Aceton 37,0, Glycerin 1,0) Bei spontan eröffneten oder incidierten Furunkeln verwendete Bosse mit Erfolg eine Milchzuckerverreibung mit 20% Prontosil rubrum oder Prontosil rubrum 20,0, Marfanil 5,0, Sacchar lact ad 100 Auch Marfanil, Prontosil rubrum, Eleudron zu gleichen Teilen oder Marfanil, Prontalbin Eleudron zu gleichen Teilen bewährten sich als Puder oder als Anreibungen mit Glycerin zu etwa gleichen Teilen zur Behandlung von Furunkeln und Pyodermien, ferner Schüttelmixturen W Schultze verwendete die angegebenen Pudermischungen mit hervorragenden Erfolgen

- 1 als reine Substanzen aufgepudert bei sekundär infizierten Ulcera, Ekthyma usw
- 2 Puder + feuchte Verbände bzw Umschläge mit Borwasser, Kamillen Leistungswasser bes bei akuten Prozessen,
- 3 in Form von Schüttelmixturen mit etwa 1—5% M P Puder in Zinc oxyd, Talcum, Glycerin resp Glycerogen und aqua dest zu gleichen Teilen bei weniger akut entzündlichen Prozessen oder
- 4 Puder 1—5% zu Zinköl zugesetzt, besonders bei Verbrennungen

Bei schwerer Impetigo eines 14jährigen Jungen brauchte Zederbauer (Wien) über 20 g, bei einem 8jährigen 8 g Ultron zur Heilung Nach den Erfahrungen von I ohe bedeutet die S A Behandlung bei Impetigo contagiosa eine bedeutende Ersparnis an teuren Salben und eine erheblich größere Bequemlichkeit für Arzt und Patienten Bruder verabreichte bei hartnäckigen Pyodermien und Achselweißdrüsenabszessen mit Erfolg orale Gaben von Neo Ultron Albucid oder S Th

In der Dermatologie besonders gut bewährte Sulfonamidpudermischungen lassen sich aus dem handelsüblichen M P Puder (1 9) resp dem M P Puder 2209 bestehend aus

Marfanil	10 Teile
Marfanil B	15 Teile
Prontalbin	75 Teile

herstellen Dieser Marfanil B Zusatz oder gegebenenfalls ein noch höherer verstärken die Anaerobierwirkung Durch Zusatz von S Th oder Globucid zu diesen Pudern läßt sich ferner auch die gegen Staphylokokken gerichtete Wirkung noch erhöhen Man kann z B 5—30% Eleudron pulv subz zufügen Im großen gesehen haben sich diese Sulfonamidpudermischungen in der Praxis etwa alle gleichmäßig gut bewahrt Spitzenwirkungen gegenüber Anaerobiern erhält

man durch erhöhte Marfanil Zusätze, gegenüber Staphylokokken durch S Th, *Prontosil rubrum*, das als Pulver ebenfalls wie Eleudron pulv subit in den Apotheken erhältlich ist, kann man zusetzen, um eine noch verbesserte Streptokokkendauerwirkung und besonders gute Streufähigkeit zu erhalten und das Backen das sonst bei S A Pudern gelegentlich beobachtet wird — namentlich, wenn die Puder zu dick aufgestreut werden — zu vermeiden. Ferner wird nach Anwendung von Pudern mit *Prontosil rubrum* Zusatz ein besonders gutes Epithelisierungsvermögen hervorgehoben, = B nach Verbrennungen. Experimentell und klinisch besonders gut bewahrte und gut verträgliche S A Pudermischungen sind beispielsweise Marfanil, Eleudron, *Prontosil rubrum* zu gleichen Teilen oder Marfanil, Marfanil B, Eleudron, *Prontosil rubrum* zu gleichen Teilen. Da jedoch die Rotfärbung der Verbände und eventuell der Wasche bei Verwendung dieser Pudermischungen bisweilen als nachteilig empfunden wird, wurden mit fast gleich gutem Erfolg auch die Mischungen

	Marfanil	} zu gleichen Teilen
	Eleudron	
	Prontalbin	
resp	Marfanil	} zu gleichen Teilen
	Marfanil B	
	Eleudron	
	Prontalbin	

verwendet. Diese Pudermischungen zeigen eine so große therapeutische Streubreite, daß sie bei fast allen in Frage kommenden Hautinfektionen mit Erfolg angewendet werden können.

Wie erfolgreich sich die S.A. Behandlung gestalten läßt, geht besonders eindrucksvoll aus den von W. Schultze gemachten Ausführungen hervor, daß die mit den angegebenen M.P. Pudern durchgeführten Behandlungen der früher üblichen Salbenbehandlung nicht nur gleichwertig, sondern wesentlich überlegen ist. Auf seiner klinischen Kinderabteilung konnte nach Einführung der neuen Behandlungsmethoden bei gleicher Bettenzahl im gleichen Zeitraum die 6fache Anzahl von Kindern im Vergleich zu früher behandelt werden, obwohl die behandelten Dermatosen kriegsbedingt im allgemeinen so gar schwerer waren: 30% aller Dermatosen betrafen sekundär infizierte Dermatitis und Ekzeme, bei etwa 40% lagen angedehnte Pyodermien häufig im Anschluß an Skabies vor, die im Durchschnitt nach 5—6 Tagen frei von Sekundärinfektionen waren. Die Pudergemische ließen sich auch direkt mit Mitigal zusammen verabreichen. Die überzeugendste Wirkung wurde bei Pyodermien festgestellt bei *Impetigo contagiosa*, *Impetigo circumsita*, *Impetigo follicularis*, *Follikulitis* und *Ektzyma*-formen. Schäden durch Resorption wurden nicht

beobachtet, selbst nicht bei ausgedehntester Anwendung, z B bei Pemphigus Bei einem 76-jährigen Pemphiguskranken wurden die Puder zunächst rein dann in 1—2% als Schüttelmixtur und zuletzt als Zinköl 210 Tage lang gegeben und dadurch ein bemerkenswerter Heilerfolg sogar bei Pemphigus erzielt Bei einem Säugling mit einem sogenannten Pemphigus neonatorum in moribundem Zustand wurde in 11 Tagen eine glatte Heilung erzielt Die verwendeten Pudermische erwiesen sich so indifferent, daß sie in einigen Fällen von hartnäckiger Blepharitis sogar auf die Konjunktiva aufgestreut werden konnten Bei Follikulitis und Furunkulose des Nackens war es möglich, durch Trockenbehandlung mit der Schüttelmixtur eine weitere Sekundärinfektion der Nachbarschaft zu vermeiden zumal, wenn die Haare epiliiert wurden Die oft hartnäckigen Pyodermien der Kopfhaut des Kleinkindes waren der neuen Behandlung sehr gut zugänglich Ferner wird hervorgehoben die Behandlung von Schweißdrüsenabszessen von sekundär infizierten Dermatosen und Ekzemen besonders auch der oft hartnäckigen Ohrerkzeme, auch wenn sie durch Soor bedingt sind Die akuten Erscheinungen bei mykotischen Prozessen, in erster Linie bei Ekzema mycoticum und die Interdigitalmykosen lassen sich durch Borwasserumschläge und Puderbehandlung eindämmen Über die näheren Anweisungen für die Behandlung von Epidermophyten Trichophyten und anderen Hauterkrankungen mehr sei auf die Originalarbeiten verwiesen

Die lokale Anwendung der Sulfonamide bei Verbrennungen ist in Kapitel IV über die Behandlung der Wundinfektionen berücksichtigt worden (vergl S 280)

Auch bei zahlreichen Pilzkrankungen der Haut hat sich die lokale Sulfonamidtherapie in Form von Pudern bewährt Bei der Sykosis non parasitaria war nach den Erfahrungen von Milbradt eine Kombination der Lokalbehandlung und der Allgemeinbehandlung mit Sulfonamiden mit der Reiztherapie zur endgültigen Ausheilung erforderlich

Erfolge bei Bartflechte mit SA Salben, z B Albucid Salben berichten Wagenbichler und Wernsdorfer

Bei Pemphigus vulgaris erzielte Oberreit durch hohe Dosen Pron-tosil und Campolon langsame Besserung des schweren fieberhaften Zustandes, ebenso Brillinger bei einer Frau, die auf 11 Tage Ulironbehandlung nicht gebessert worden war durch große Dosen von Pron-tosil und später Campolon Von einer reinen Chemotherapie kann in diesen Fällen eigentlich nicht gesprochen werden da die auffallende Besserung erst nach Einschaltung der Leberpräparate erreicht wurde Long und Bliss geben aber an daß sie selbst ebenso wie Caro und Lian und Lamb bei einzelnen Fällen von Pemphigus überraschende

Besserung gesehen haben. Einen Ultron-Erfolg bei einem Fall von schwerem Pemphigus vegetans hat Scherber 1937 in der Wien Laryng Ges. berichtet.

Bei 7 Fällen von Pemphigus neonatorum konnte Unshelm durch Prontosil den Verlauf wesentlich kürzer und milder gestalten.

Pfalzgraf hatte bei der Behandlung von Epidermophytie und nässenden Wundekzemen mit einer Prontosil-Alkohol-Azetonlösung ausgezeichnete Erfolge.

Bei Erythema exsudativum multiforme erzielte Hruszek mit Prontosil rasche Heilung, ebenso Schreiber und Linser.

In einem Falle von Erythema nodosum, das zunächst ohne Erfolg mit Salizyl und Diat behandelt wurde, gelang es J. Simon (Berlin), durch energische Prontosilbehandlung eine schnelle und komplikationslose Heilung zu erzielen. Schon nach 2-tägiger Prontosilbehandlung bläste das Erythem ab und verschwand am 4. Tage vollkommen. Ebenso verschwanden auch die unter der Haut gelegenen Knotchen. Die anfänglich nur mäßig beschleunigte Senkungsreaktion wurde nach einigen Tagen noch schneller, um sich dann stetig zu verlangsamen. Am 9. Tage nach Beginn der Prontosilbehandlung, d. h. am 18. Krankheitstage, konnte die Patientin außer Bett sein, am 28. Krankheitstag wurde sie bei gutem Allgemeinbefinden und Gewichts Zunahme aus der Krankenhausbehandlung entlassen.

W. Schmidt (Berlin) sah unter S. Th. peroral von 96 Fällen von Impetigo contagiosa 95 in 2 bis spätestens 12 Tagen heilen.

Bei Lupus erythematodes sah Lohr (Berlin) in 11 Fällen meist guten Erfolg von Behandlung mit Sulfonamiden, 7 dieser Fälle sind jetzt über ein Jahr beobachtet und können als geheilt bezeichnet werden.

Herfeld (Münster) behandelte 17 Erythematodeskranke, die auf Gold, Bismut, CO-Schnee u. a. Behandlung nicht angesprochen hatten, mit kleinen Ulrongaben (3mal täglich 1/2 Tablette bis zu 20 Tabletten), nach 8 Tagen Pause Wiederholung insgesamt 30–40 g Ultron in 21–48 Tagen. 7 Kranke wurden völlig erscheinungsfrei, 8 wesentlich gebesserte stehen noch in Behandlung, 2 blieben unbeeinflusst.

Günstige Erfahrungen mit der lokalen S. A. Therapie in der Dermatologie teilte Schuchard (Marburg) mit. Zunächst wurde M. P. Puder beim Ulcus cruris verwandt, schon nach wenigen Tagen zeigte sich eine oft überraschende Reinigung und Säuberung selbst stark verschmierter Ulcera. Auch beim geschwürig zerfallenden Hautcarcinom sowie bei ulcero-pustulösen Pyodermien ergaben sich sehr günstige Einwirkungen.

Bosse Fortschr d Ther 15 90 1939

— Med Welt 1941 1183

— Med. Welt 1942 428

Bruder Münch med Wschr 1942 838 Dermat. Wschr 1943 Nr 4 65

Burckhart Fuhs Dermat. Wschr 1943 21/2 329

Löhe Dtsch med. Wschr 1943 394

Milbradt Dermat. Wschr 1943 21/2 323

— Hippokrates 1943 473

Schuchard Münch. med Wschr 1943 S 89 und 838

Schultze W. Med. Ges Gießen 16 V 1944 Med. Welt 1944

Wagenbichler Wien klin Wschr 1943 648

Wernsdörfer Münch. med Wschr 1942 H 23

Zederbauer Wien klin Wschr 1939 4,9

XV Die Sulfonamide in der Augenheilkunde

Die lokale Wirksamkeit der Sulfonamide am Auge ist nach den Erfahrungen von Löhlein sowie von Bruckner geringer als bei allgemeiner Behandlung. Das mag mit den besonderen Zirkulationsverhältnissen im Auge zusammenhängen. Erfolge wurden beobachtet bei den verschiedenen Formen der Conjunctivitis, bei Koch Weeks und Diplokokkenconjunctivitis, sowie beim Randgeschwür der Hornhaut, beim sogenannten Ulcus catarrhale (Saubermann und Schmidt Vancea und Frasin), bei akuter Dakryocystitis (Osterberg) und Keratoconjunctivitis epidemica s. nummularis Conjunctividen durch den Koch Weeks Bazillus und Diplobazillus Morax Axenfeld werden nach Löhlein sehr gut beeinflußt, die Erreger schwinden rasch aus dem Bindehautsack. Gilbert hatte bei diesen Erkrankungen besonders gute Erfolge durch die lokale Anwendung von Prontosil resp. Albucid oder SP in Form von Lösungen oder 2% Salben.

Bei der durch Pneumokokken bedingten Conjunctivitis und dem Ulcus der Cornea haben sich außer den Sulfonamiden bei örtlicher Anwendung auch das Optochin bewährt. Bei anderen augenpathogenen Keimen wie Staphylokokken und vor allem dem Diplobazillus Morax Axenfeld auch bestimmte Anilinfarbstoffe.

Die allgemeine Wirksamkeit der Sulfonamide bei Pneumokokkeninfektionen des Auges wurde von Lindberg, Thiel, Roggen Kämper u. a. sichergestellt. Das Ulcus serpens soll unter dieser Behandlung mit zarteren, das Sehvermögen weniger beeinträchtigenden Narben abheilen, was als großer Gewinn angesehen wird. Gunstige Erfahrungen mit der S.A. Behandlung hat man auch bei den akuten Entzündungen der Augenhäuter gesammelt (Huber).

Bei den durch Gonokokken bedingten Bindehautentzündungen, die nicht selten zu Erblindung führen, scheint sich durch die Einführung

der Sulfonamidbehandlung ein Wandel anzubahnen denn dank der prompten Wirkung der Sulfonamide ist hier nach Kadlicky eine wahre Umwälzung eingetreten so daß er die Hoffnung hat, daß die Blennorrhoe als Ursache der Blindheit verschwinden wird (s. auch Kapitel V Gonokokken)

Viel schwieriger ist es, ein Urteil über die Sulfonamidwirkung bei intraokularen Infektionen abzugeben Huber konnte drei Orbitalphlegmonen bei Kindern allein durch intramuskuläre Injektionen von STh heilen Vor intraokularen Operationen empfiehlt Löhlein, 2 Tage lang Sulfonamide in genügend hohen Dosen zuzuführen Ein Urteil über den Wert dieses Verfahrens wird naturgemäß erst nach einem größeren Zeitraum möglich sein

Bei skrofulösen Augenentzündungen verwendeten Saubermann und Schmidt STh in Form von 5–10% Salben oder Pudern (Bruckner), Phlyktanen verschwanden oft schon in 1–2 Tagen

Das Hauptinteresse in der Augenheilkunde erweckte die Behandlung des Trachoms mit den Sulfonamiden Bei menschlichem Trachom sind mehrfach Erfolge erzielt worden z. B. von Kirk u. Mitarbeitern im Sudan sowie in Niederländisch Indien von Lian, Dik, in Amerika von Loe Heinemann sah nach Prontosilbehandlung einen bereits 11 Jahre mit anderen Methoden erfolglos behandelten Fall binnen einer Woche zur Heilung kommen (Lit. bei Bar)

Spearman und Vandevere erzielten erstaunliche Besserung mit SP bei 2 Fällen von chronischem Trachom, die vorher vergeblich mit anderen Mitteln lange behandelt worden waren Die Sehkraft wurde wesentlich gebessert, die Krankheitssymptome bildeten sich in kurzer Zeit weitgehend zurück

Das Trachom wohl sicher eine Viruskrankheit, ist durch seine Bekämpfung in den Ostgebieten unserem Interesse nabegerückt Man rechnet mit etwa 100000 Trachomkranken, so daß in Krakau eine Trachomforschungsstelle und in Litzmannstadt ein Trachomkrankenhaus eingerichtet wurde Hanks hat soeben über seine Erfahrungen berichtet Unter 8569 bethrahischen Umsiedlern litten 427 an infektiösem Trachom 288 zeigten abgeheiltes Narbentrachom 21 Kriegsgefangene mit schwerem Trachom erhielten Albucid 3mal täglich 1–3 Tabletten (je nach Alter) nach den Mahlzeiten in Wasser Es erfolgte rasche Abheilung in einigen Wochen, lokale Behandlung der Bindehaut war nur bei starker Reizung notwendig Poleff sah bei SP 1 m. inzipiert, ebenfalls sehr günstige Einwirkung Harley und seine Mitarbeiter aus der Mayo Klinik geben 2 Tage lang je 50 Neo Prontosil (Prontosil solub.) 1 m. dann 6 Tage lang je 30 in Einzeldosen von 10 und 05 Nach 10 Tagen wird, falls nötig, die Behandlung in gleicher Weise wiederholt Cosgrove fand, daß Prontalbin sowohl

lokal als auch innerlich angewendet bei Trachom gleich wirksam ist Lindner (Wien) hatte mit Albucid (4mal täglich 1 Tablette, 3—4 Wochen) geradezu „wunderbare“ Wirkung und bezeichnet die S.A. Therapie des Trachoms als einen Wendepunkt Ebenso Botteri und Sokolic (Zagreb)

Durch orale Anwendung von täglich 0,04 PA pro Kilogramm Körpergewicht in 2—5 je 10tägigen Kuren mit je 10tägigen Pausen dazwischen sahen Luo und Chang (Peiping) 32 von 40 Trachom kranken geheilt und die übrigen 8 sehr beträchtlich gebessert Die Ansprechbarkeit der S.A. schwankte bezüglich des Eintrittes und Ausmaßes der Heilung sowie der notwendigen Behandlungsdauer Die Bakteriendora der Konjunktiva war anscheinend ohne Einfluß auf die S.A. Wirkung

Schmidt (Königsberg), der kurzlich die Maßnahmen zur Bekämpfung des Trachoms erörterte, hält die alten Verfahren und Medikamente bei dieser heilbaren aber äußerst langwierigen Augenkrankung immer noch für die wirksamsten während die Hoffnungen auf Prontosil und Albucid in der Königsberger Klinik bisher keine eindeutigen Ergebnisse zeigten

In der Münchener Klinik konnte Meisner die günstigen Ergebnisse bei Trachom nicht bestätigen weder durch verlängerte Therapie mit geringen Dosen noch durch Stoßbehandlung (Cibazol) war ein Erfolg zu bemerken

Eine umfassende Übersicht über die bisherigen Erfahrungen mit der Sulfonamidtherapie bei der Behandlung des Trachoms hat Gilbert gegeben Fast alle Autoren erkennen an daß die Sulfonamide beim Trachom zu einem raschen Aufhören der akuten Entzündungserscheinungen der Hyperämie Sekretion und Schwellung führte dem sich bald eine Aufhellung der Hornhaut Rückbildung von Pannus und Regeneration anschließen Nach den Erfahrungen von Lauber kürzt sich die Behandlungszeit infolge der Sulfonamidbehandlung auf die Hälfte der Zeit ab Zur Behandlung verwendete man zuerst das Prontosil rubrum und Prontosil solubile (= Neoprontosil in Amerika), Albucid SP und STh Im Vordergrund der Therapie steht die intensive Stoßbehandlung am 1 Tag 3mal 3 Tabletten à 0,5 g am 2 und 3 Tag 2mal 3 Tabletten Nach 4tagigen Pausen gegebenenfalls mehrfache Wiederholungen dieser Behandlung Vielfach hat daneben auch noch eine lokale Therapie mit den Sulfonamiden Anwendung gefunden In der Berl Med Ges Januar 1943 hat Löhlein die bis dahin vorliegenden Erfahrungen dahingehend zusammengefaßt, daß an den erzielten Erfolgen kein Zweifel sein kann wenn die Sulfonamide in Kombination mit der bewährten mechanischen Behandlung angewendet werden Auch nach Lauber ist die Sulfonamidtherapie in Verbindung mit der mechanischen Behandlung in Form eines vor

sichtigen Ausdrückens der Trachomkerner die Methode der Wahl Heyden lobt als besonders gut wirksam die lokale Anwendung der 5% Protosil lösliche Lösung Lohlein hat auf Grund der guten therapeutischen Ergebnisse die Überzeugung ausgesprochen, daß es sich dabei nicht nur um eine günstige Beeinflussung der Sekundärinfektionen handelt, sondern wahrscheinlich um eine spezifische Wirkung auf das Virus Nach den Erfahrungen von Brückner (Augen Klinik Basel) sind die verschiedenen Sulfonamide in ihrem Heilwert für die Augenheilkunde als etwa gleichwertig anzusprechen

Literatur

- Bär Zschr f Immunforsch 97 345 1940
 Botteri Sokolic Schweiz med Wschr 1941 1215
 Brückner Schweiz med Wschr 1943 644
 Cosgrove Amer J Ophthalm 1940 VIII
 Dik Geneesk Tschr Nedl Ind 1938 1614
 Gilbert Med Klin 1943 721
 Hanke D Dtsch Militärarzt 1941 14°
 Harley Amer J Ophthalm 1940 VI
 Heinemann Schweiz med Wschr 1937, 1922
 Heyden D Dtsch Mil Arzt 9 135 (1944)
 Huber Klin Monatsbl f Augenhlk 108 501, (1942)
 Kirk und Mitarbeiter Lancet 1938 904 Nature 143 77 (1939)
 Kadlicky Hippokrates 1942 571
 Lauber Klin Monatsbl f Augenhlk 108 460 (1942)
 Lian Geneesk. Tschr Nedl Ind 1938 1058
 Lindberg Ann Paediatr (Schweiz) 158 40 (1942)
 Lindner Münch med Wschr 1941 543
 Loe J A M A 111 1871 (1938)
 Lohlein Dtsch med Wschr 1943 4° Reichsgesundheitsblatt 6 I 1943
 Luo und Chang Chin med Journ 58 512 (1940)
 Meisner Münch med Wschr 1941 1147 und 1942 19°
 Osterberg Ugeskr Laeger 104 835 (1942)
 Poleff Presse méd 1940 235
 Roggenkämper Klin Monatsbl f Augenhlk 103 211 (1939)
 Saubermann und Schmid Ophthalmologica (Schweiz) 101 193 (1941)
 Schmidt Fortschr d Ther 1942 Nr 1
 — Dtsch. med Wschr 1941 760
 Spearman und Vandevere J A M A 113 1807 (1939)
 Thiel Neuzeitl Behandlungsmethoden Gegenwartsprobleme der Augenheilkunde Verlag G Thieme Leipzig
 Vancea und Frassin Ann d'Ocul de Paris 1939

XVI Die Sulfonamide in der Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde

Ihren Weg in die Therapie der Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde fanden die Sulfonamide, als Heilungen von schwersten Streptokokken Meningitiden beschrieben wurden, die bisher fast ausnahmslos tödlich verlaufen waren. Wirksam erwiesen sich allerdings nur hohe

Dosen Eine Reihe derartiger mit Prontosil und Prontosil soluble erzielter Erfolge wurden von Neal, Appelbaum und Jackson beschrieben. Ferner berichteten auch Riecke, Langenbeck, Tonnendorf, Eckart und Hamberger schon sehr frühzeitig über Erfolge der M A Therapie bei otogener Meningitis. Hütteroth empfiehlt eine hohe Anfangsdosis und eine kurze, aber energische Stoßbehandlung von etwa 5 Tagen Dauer, außer bei besonderen Indikationen aber nicht mehr als 10 g pro Tag. Bald folgten die ausgezeichneten Ergebnisse, über die Unterberger mit dieser Therapie berichten konnte. Statistisch erbrachter Erfolgswachweis der otogenen Meningitis Behandlung mit der Sulfonamid Medikation.

Mortalität der otogenen Meningitis vor Einführung der Sulfonamid Medikation

Meningitis mit mindestens 1000/3 Zellen im Liquor

	Zahl der Fälle	gestorben	geheilt	Mortalität in %
1934—1939	143	117	26	82 %
seit Einführung der Sulfonamidbehandlung				
1940—1941	39	14	25	36 %
Mortalität der labyrinthogenen Meningitis bei einer Zellzahl im Liquor von mindestens 100/3				
1939	7	4	3	57 %
1940	8	2	6	25 %
1941	9	1	8	11 %

Bei der besonders schweren Streptokokkeninfektion der Hirnhäute hat man das Tibatin, das Galaktosid des 4,4-Diaminodiphenylsulfon in letzter Zeit mit immer größerem Erfolg angewendet. Im gleichen Sinne sprechen die Ergebnisse über die Tonnendorf berichten konnte.

Meningitis	Fallzahl	davon gestorben	davon leben
akut otogen	32	8	24
(davon labyrinthogen)	(6)	(1)	(5)
chronisch otogen	5	1	5
(davon labyrinthogen)	(5)	(1)	(4)
otogen insgesamt	38	9	29
(davon labyrinthogen)	(11)	(2)	(9)
rhinogen	6	3	4
Gesamtzahl	44	11	33

Barth sah vor Einführung der S A Behandlung bei der otogenen Meningitis eine Sterblichkeit von 94%, nach der Einführung dieser Therapie von 53%, also ebenfalls ein sichtliches Absinken der Sterblichkeit

Während man es bei der Meningitis epidemica im allgemeinen nicht nötig hat, intralumbale Injektionen von Sulfonamiden resp Sulfonen auszuführen, hat sich diese Behandlung bei der otogenen Streptokokkenmeningitis sowie bei der traumatisch bedingten Meningitis des offteren als lebensrettend erwiesen. Allerdings darf man für diesen Zweck auf keinen Fall die stark alkalischen Lösungen von SP (Eubasin, Dagenin) anwenden oder die ebenfalls stark alkalische Lösung des S Th, sonst kommt es unter Umständen zu schweren unerwünschten Nebenwirkungen bis zu schweren Extremitäten- und Blasenlähmungen. In Frage kommen für die intralumbale Anwendung nur die verdünnten neutralen Lösungen von Prontosil solubile, Tibatin Albucid und Globucid bei körperwarmer Temperatur. Pronto il solubile verwendet man 2,5%, also die sterile 5% Ampullenlösung zu gleichen Teilen mit körperwarmem Wasser verdünnt resp eine Tibatin Lösung von 4% oder eine Albucidlösung von 4—7%. Daß trotz aller Vorsicht auch nach Albucid unangenehme Nebenwirkungen auftreten können (Oberdisse) ist oben schon erwähnt. Von Tonndorf wird trotzdem neben der peroralen auch die endolumbale Zufuhr von Albucid empfohlen, sie soll allerdings sehr langsam erfolgen. Tonndorf hebt mit Recht hervor, daß bei jeder fortgeleiteten Meningitis die medikamentöse Behandlung nur eine zusätzliche sein darf, also der Primärherd zuerst einmal sorgfältigst operativ ausgeschaltet werden muß. Für die statistische Erfassung ist es wichtig, alle Fälle leichter kollateraler Beteiligung der Hirnhäute („Begleitmeningitis“) auszuscheiden, auch wenn Druck und Zellzahl des Liquors erhöht sind. Wurde man alle diese Fälle miteinbeziehen, so bekäme man eine viel zu günstige Erfolgsstatistik.

Wie oben (S 353/354) schon erwähnt, ist die durch den Streptokokkus mucosus bedingte Mastoiditis einer S A Therapie besonders zugänglich. Das gleiche trifft zu für die eitrige Mucosusmeningitis, über deren Heilung mit großen Dosen Eubasinum Winkler berichtet (Vergl. auch S 387).

Die Erfahrung der letzten Jahre hat gelehrt, daß die otogene und rhinogene Meningitis neben der selbstverständlichen operativen Behandlung und der Unterstützung durch Entwässerung (40%ige Traubenzuckerlösung, 2mal täglich 40 ccm i v daneben Deriphyllin oder Euphyllinsuppositorien) durch S A aufs günstigste beeinflusst werden.

Barth (Berlin), Jauerneck (Berlin Neukölln), Löebell (Münster) sowie Schmidt (Hamburg) haben in diesem Sinne berichtet. In

seiner soeben erschienenen Monographie „Sulfonamide in der Hals, Nasen, Ohrenheilkunde“ behandelt Hütteroth (Münster) ausführlich die Chemotherapie der otogenen und rhinogenen Meningitis. Eine auf Grund persönlicher Mitteilungen der betreffenden Klinikdirektoren aus 16 Kliniken zusammengestellte Statistik ergibt, daß von insgesamt 260 mit S.A. behandelten Fällen otogener Meningitis 114 starben und 146 geheilt wurden, also eine Letalität von 43,8%. Er selbst hat innerhalb eines Jahres von 10 otogenen Meningitiden 7 geheilt — bei strenger Auswahl der Fälle. Er empfiehlt Stoßbehandlung mit 2 S.A. Präparaten z.B. SP peroral, Tibatin; v. Bei der operativen Entfernung des Eiterherdes wurde M.P. Puder auf Knochen, Dura und Abszeßhöhle geblasen. Von 9 an geprägten rhinogenen Hirnhautentzündungen wurden 5 geheilt, von den 5 geheilten Fällen hatten 4 zugleich eine Stirnbeinosteomyelitis und einen Stirnbeinabszeß.

Nachdem bei diesen schwersten Infektionen überzeugende Erfolge erzielt worden waren, verwendete man die Sulfonamide mehr und mehr auch schon zur frühzeitigen Behandlung der akuten Mittelohrentzündungen, um die Entwicklung der immer lebensbedrohlichen Streptokokkeninfektion der Meningen zu vermeiden.

Akute Otitis media und Mastoiditis werden falls sie durch Streptokokken verursacht sind, durch Prontosil wie durch andere S.A. Präparate meist vorzüglich beeinflusst, nach Long und Bliss sahen Hageman und Blake von 11 Patienten alle ohne Komplikation heilen. Unterberger hatte in seiner Klinik mit Tibatin kombiniert mit Prontosil verblüffende Erfolge. Aus USA sind weitere glänzende Erfolge mit S.A. Behandlung bei Otitis media berichtet worden, z.B. von Bowers. Hoffmann empfiehlt bei Knochenprozessen im Mittelohr neben peroraler Zufuhr auch lokale Anwendung von S.A. Puder, da vom Blutweg nicht genügend S.A. Stoffe in den kranken Knochen hereinkommen.

Horan und French heben die prophylaktische Anwendung der S.A. bei Mittelohrentzündung hervor. Während früher unter 607 Otitiden 138mal Komplikationen und 8 Todesfälle auftraten, sahen sie jetzt unter 621 Patienten mit Mittelohrentzündung nur noch 21mal Mastoiditis und keinen einzigen Todesfall mehr. In Deutschland ist bisher vielleicht zu wenig oder mit zu schuchternen Dosen von der Chemotherapie bei Otitis media Gebrauch gemacht worden.

Gelegentliche Beobachtungen der außerordentlich günstigen Beeinflussung einer chronischen Otorrhoe durch Eubasin, wozu letzteres wegen Pneumonie gegeben wurde, haben uns seit langem schon veranlaßt, probeweise bei allen Formen von akuter und chronischer Otitis eine SP Behandlung einzuleiten, besonders auch bei der Scharlach Otitis.

Bei einer Form der Otitis, nämlich der Mucosusotitis durch Streptokokkus (Pneumokokkus) mucosus feiert die S P Behandlung wahre Triumphe Runge hat aus unserem Krankenhaus vor kurzem über 27 Fälle berichtet, die so rechtzeitig in Behandlung gekommen waren, daß eine konservative Behandlung möglich war Nach einem oder mehreren Eubasinßtößen (5 Tage lang 3mal täglich 2 Tabletten) heilten alle ohne Operation aus, während Runge früher 80% der Fälle operieren mußte Auch er hebt hervor, daß man sich auf die Chemotherapie allein natürlich nicht verlassen dürfe, sondern „den Meißel bereithalten müsse“

Je nach Art des Erregers muß bei der Otitis media und ihren Komplikationen Mastoiditis und drohender Meningitis, verschieden behandelt werden Bei Infektion durch Pneumokokken ist S P bzw S Th am Platz, bei Streptokokken P A oder, wie neuerdings Unterberger empfahl, Tibatin intravenos, kombiniert mit Prontosil per os und gleichzeitiger Entwässerungsbehandlung

Die Erfahrungen über die Zweckmäßigkeit der Sulfonamidanwendung zur Verhütung und Behandlung der akuten Otitis media sind in den letzten Jahren auf breiter Basis bestätigt worden Nach Luschner hat die Sulfonamidbehandlung die Operationsfrequenz bei akuten Mittelohrentzündungen bedeutend herabgesetzt Auch nach den Mitteilungen von Hild haben sich die Sulfonamide bei den Mittelohrentzündungen gut bewahrt Dosierung bei Erwachsenen insgesamt 16 g, bei Kindern unter 12 Jahren 9 g, bei Kleinkindern 6 g Bager erreichte durch frühzeitige S A Behandlung in 208 Fällen von Mittelohrentzündung, daß nur bei 2,4% eine Operation nötig war, hingegen bei 15,9% von 340 nicht mit Sulfonamiden behandelten Patienten Auch Jessiman Becker und Christensen kamen zu einem ähnlich günstigen Urteil Hemeleers brauchte von 224 akuten Otitis Fällen mit S A Behandlung nur 2 zu operieren Key-Aberg druckte die Operationsfrequenz von 21% auf 3,7% herab, Duggan auf weniger als 1/4 der Vor Sulfonamidperiode Nach den Erfahrungen von Hutteroth setzt nur eine Behandlung der akuten Otitis innerhalb der ersten Krankheitstage die Operationsfrequenz herab, aber nicht mehr eine zu spät einsetzende S A Behandlung Barth berichtete jedoch, daß auch bei einer älteren Otitis nach Verabreichung von S Th in der Regel die Temperatur absinkt, das Allgemeinbefinden sich bessert und die Sekretion nachläßt Bei Kindern im Alter von 2 Monaten bis 13 Jahren sahen Braun und Bigler unter Verabreichung von P A in 1,8% eine Mastoiditis auftreten, in der Kontrollgruppe in 5,9% Die durchschnittliche Krankheitsdauer der nicht chemotherapeutisch behandelten Kinder betrug 24,8 Tage, die der chemotherapeutisch behandelten Kinder 15,7 Tage, es wurden verabreicht pro kg Körpergewicht 0,97—1,23 g in den ersten 3 Tagen

Der Nachweis des vorliegenden Erregers kann oft nicht abgewartet werden unbeschadet dessen aber hat in schweren Fällen die S A Therapie mit einem der bewährten Präparate einzusetzen, da die therapeutische Streubreite der Sulfonamide P A, S P und S Th recht umfangreich ist. Kennt man den Erreger, verwendet man natürlich die am besten gerade gegen diese Erreger wirksamen Sulfonamide. Betont wird von allen erfahrenen Otologen, daß man durch die S A Behandlung einmal als notwendig erkannte chirurgische Eingriffe nicht hinausschieben und es dadurch zu einer Verschleierung des Krankheitsbildes kommen lassen darf. Moritz und Gartner fordern deshalb, daß die S A Therapie der akuten Mittelohrentzündung allein dem Facharzt überlassen bleiben sollte; sie sehen auf Grund ihrer bisherigen Erfahrungen voraus, daß die Antrotomie eine seltene Operation werden wird. Wenn eine Mastoiditis vorliegt, muß operiert werden. Aber auch bei der Mastoiditis ist die zusätzliche S A Behandlung von Wert. Livingston teilt mit, daß er besonders durch eine lokale Sulfonamidpuderanwendung nach Mastoiditis Operationen die postoperative Krankheitszeit wesentlich abkürzen konnte. Hutteroth bepuderte die Operationswunde mit M P Puder oder S Th und erreichte damit oft schlagartig das Aufhören jeder Sekretion. Hutteroth hat für die Behandlung der Otitis folgendes Dosierungsschema für S P (Eubasin, Dagenan) und S Th (Cibazol, Eleudron) aufgestellt, auch für Debenal, Globucid und Pyrimal dürfte es zutreffend sein.

	Erwachsene	12—16 Jahre	0—11 Jahre
1 Tag	4 Tabletten auf einmal als Anfangsdosis dann alle 4 Stunden 2 Tabletten	3 Tabletten als Anfangsdosis dann alle 4 Stunden 1½ Tabl	1 Tablette bzw ¼ Tablette auf einmal als Anfangsdosis dann alle 4 Stunden 1 bzw ¼ Tablette
2 Tag	4 mal 2 Tabletten	4 mal 1½ Tablette	4 mal ¾—1 Tablette
3 Tag	4 mal 2	4 mal 1½	4 mal ¾—1
4 Tag	3 mal 2	3 mal 1	3 mal ¾—1
(5 Tag)	3 mal 2	3 mal 1	3 mal ¾—1

Bei der Otitis externa sowohl der diffusen Form wie auch bei dem Gehörgangsfurunkel sind S Th und M P Puder mit Glycerin zu etwa gleichen Teilen vermischt oder in Salbenform erfolgreich verwendet worden. Durch erhöhten Zusatz von Glycerin kann man die Anreibungen so dünn herstellen, daß sie in den Gehörgang eingetraufelt werden können. Hutteroth empfiehlt eine 5% S Th Salbe zu verwenden, möglichst bei gleichzeitiger Solluxlampenbestrahlung. Auch 1% Globucidlösung resp. 10% Globucid Vaseline wird empfohlen.

Die zweckmäßige Behandlung der Anginen mit S A ist bereits in dem Kapitel Streptokokkeninfektionen abgehandelt worden. Die beste

Wirkung ist bei Frühbehandlung der Angina zu beobachten Gerlach und Hutteroth berichteten ferner, daß sich die so häufigen postoperativen Anginen nach allen Nasen und Nebenhöhlenoperationen durch SA Darreichung weitgehend verhüten ließen, z B durch Verabreichung von 2 Tabletten = 1 g Eleudron am Morgen vor der Operation, am Operationstag und weitere 3 Tage lang 3mal 1 Tablette täglich Daß bei rechtzeitig mit SA behandelten Anginen die Jugularisunterbindung fast stets umgangen werden kann, hat schon Klee berichtet Daß bei schweren fortgeschrittenen Phlegmonen und bereits bestehender Druckempfindlichkeit der Jugularis durch Kombination der operativen Behandlung mit der Chemotherapie auch noch bessere Erfolge zu erzielen sind als früher, hat Loebell bei Patienten mit akuter Anginasepsis beschrieben Nach den Erfahrungen von Loebell darf bei Anginasepsis auf die zusätzliche SA Behandlung nie verzichtet werden

Gsell (St Gallen) hält die Frühbehandlung der lakunären Tonsillitis am 1 und II Krankheitstag für aussichtsreich (täglich 3 g S Th oder Irgafen, nach Entfieberung noch 6 Tage lang 3mal 0.5) Die Spätbehandlung scheint immerhin die Gefahr der hämatogenen und lymphogenen Komplikationen zu vermindern Bei der lymphozytären Angina, dem Pfeifferschen Drusenfieber, ebenso bei maligner Diphtherie mit Mischinfektion mit Streptokokken, ja sogar bei Angina agranulocytotica sind einzelne Erfolge zu beobachten (Ives u a) Die Frage, ob nun jede Tonsillitis mit SA zu behandeln sei, verneint Gsell, hält aber die SA Therapie für ein wertvolles Mittel einerseits, um schwere Anginen durch Frühbehandlung zu kupieren und durch Spätbehandlung ihre gefährlichen Komplikationen zu vermindern, andererseits, um leichte Tonsillitiden bei sonst schon geschädigtem Organismus zum raschen Verschwinden zu bringen

W Schmidt (Münster) sah die besten Erfolge bei Angina durch 3maliges Aufblasen von M P Puder auf die Tonsillen täglich

Die in den Nebenhöhlen sich abspielenden chronischen serösen und eitrigen Entzündungen sind nach Hutteroth der SA Behandlung schwer zugänglich Mit Spülungen von 10 und 20% Lösungen resp wäßrigen Suspensionen von Sulfonamidpulvern sollen bisweilen ausgezeichnete Erfolge = B bei Kieferhöhlenentzündungen erzielt worden sein Moritz und Gärtner berichten, daß mit der SA Behandlung die Heilung des chronischen, genuinen („operationsreifen“) Kieferhöhlenempyems ohne Polypenbildung bisher in jedem Fall durch orale SA Gaben erreicht werden konnte, als chronisch bezeichnen sie dabei eine Kieferhöhlenentzündung (oder empyem), die über 8 Wochen lang besteht und die auf mindestens 6 Kieferhöhlenspülungen nicht anspricht — Bei Ozaena erzielte Amerbach durch

Einblasen von M P Puder Symptomfreiheit Bei Diphtherie sind die Sulfonamide zu nützlich zur Serumtherapie mehrfach mit Erfolg angewendet worden auch lokal in Form eines Marfanitaprays und als Puder Bei Diphtheriebazillenträgern wurden Erfolge durch Einblasen von M P Puder nach Amersbach besonders dann erzielt, wenn die Bazillen in der Nase saßen

Weitere spezielle Indikationen zur Anwendung der Sulfonamide in der Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde sind in dem Buch von Hütteroth, Die Sulfonamide in der Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde zu ersehen

Literatur

- Amersbach Arch. f. Ohren, Nasen, Kehlkopfheilkunde 151 285 (1942)
 Appelbaum Arch. Pediatr. 55 400 (1938) Laryngoscope 1938 46.
 Baker Ugeskr. f. Læger 1940 Nr. 42, 1941 878
 Barth Dtsch. med. Wschr. 1943 423
 Becker, Christensen Bucy Journ. Amer. Med. Assoc. 111 1639 (1938)
 Bickel Rev. méd. Suisse rom. 61 461 1941
 Cawthorne L'Europe méd. 1939 Nr. 3 8 9
 Chevreil und Mitarbeiter Bull. soc. méd. Hop. Paris III 36 672 (1940)
 Duggan Ir. J. med. Sci. 6 261 307 (1940)
 Eckart Zschr. f. Hals- u. w. Heilkunde 48 218 (1941)
 Gerlach Zschr. f. Hals- u. w. Heilkunde 45 429 (1940)
 Glanzmann Schweiz. med. Wschr. 1943 587
 Gsell Schweiz. med. Wschr. 1943 623
 Hagaman und Blake Amer. Journ. Med. Sci. 195 163, 1938
 Hamberger Über die Behandlung der Otitis media acuta und gewisser otogener Komplikationen mit Sulfonaminderivaten Acta otolaryng. (Stockholm) 1942 suppl. XLVL
 Hemeleers Wschr. f. Ohrenh. 74 373 1940
 Horan French Brit. med. Journ. 1938 II 942
 Hild Schweiz. med. Wschr. 1942 1410
 Hofer Münch. med. Wschr. 1943 868 Wien. med. Wschr. 1943 490
 Hütteroth Sulfonamide in der Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde Verlag Ambrosius Barth, Leipzig 1943 Mehr für Ohrenheilk. u. Laryng. Rhin. 1944 Heft 1
 Ives Ann. Int. Med. 12 582 (1938)
 Jauerneck Der Hals u. w. Arzt I, 32 157 (1941) und I 33 160 (1942)
 James Ann. Int. Med. 1937 1198
 Key Aberg Otolaryng. Nord. Med. 8 1997 (1940)
 Kuhlendahl D. D. M. A. 1942 606
 Langenbeck Zschr. f. Hals u. w. Heilkunde 43 354
 Livingstone J. A. M. A. 117 1081 (1941)
 Loebeil Der Hals u. w. Arzt 1942 II 171 Münch. med. Wschr. 1942 149
 Long und Bliss The clinical and experimental use of Sulfanilamide etc. New York 1939
 Lüscher Schweiz. med. Wschr. 1942 1194
 Mark Med. Welt 1941 789
 Moritz Gärtner D. D. M. A. 1942 614 und 703
 Neal Appelbaum und Jackson The Laryngoscope 1937 J. A. M. A. 115 2033 (1940)
 Nouail Bull. Soc. Med. Hop. Paris III, 58 142 (1942)

- Oberdisse Klin Wschr 1942 230
 Riecke Zschr Ohrenheilk 1935 Bd 38
 Riecker Der Hals usw Arzt 1943, 111
 Runge Der Hals usw Arzt 1941, 157
 Schmidt Monatsschr f Ohrenhik 27 252 1943
 Tonndorf Dtsch. med Wschr 1942 393 Zbl f Chirurgie 1942 Nr 21
 Unterberger Arch f Ohren usw Heilkunde 149 81 (1941) Wien. klin
 Wschr 1941 742 Wien med Wschr 1942 Nr 8
 Wildegans Der Chirurg 1943 409
 Wilsdon Gibson Lancet 1941 I, 665
 Winkler Arch f Ohren Nasen, Kehlkopfhik 151 325 (1943)

XVII Alle ubrigen Infektionen

Wie bei Pneumokokkeninfektionen sind auch bei Infektion mit *Bac Friedlander* vereinzelte Erfolge berichtet bei eitrigen Prozeß der Lunge, bei eitriger Pylephlebitis und Leberabszeß sowie bei Kleinhirnabszeß durch *Bac Friedlander*. Meyer und Amtmann sahen eine Friedländer Septikämie bei einem 55jährigen Mann mit positiver Blutkultur nach SP Behandlung ausheilen.

Während Detweiler und Mitarbeiter bei 6 Kranken mit Friedländer Pneumonie von SP Behandlung keinen großen Erfolg sahen, berichtet Kolmer über 3 Kranke mit positiver Blutkultur, von welchen sich 2 unter intensiver SP Behandlung erholten. Auch konnte er bei einem Fall von Meningitis durch *Bac Friedlander* (nach eitriger Siebbeinzellenezündung) sofortige Besserung nach SP erzielen, allerdings endete der Fall schließlich doch tödlich. Kolmer bezeichnet SP zur Zeit als das Mittel der Wahl bei Friedländer Infektionen. Diese spezifische Wirkung des SP ist vor kurzem von Hsík (Prag) experimentell bestätigt worden. Schon schwer erkrankte Mäuse konnten noch durch SP mit je 5 mg Einzeldosen gerettet werden, selbst bei der 1000000fach tödlich infizierten Maus war noch ein Heilerfolg zu erzielen.

Im allgemeinen sind primäre Lungenerkrankungen durch *Bac Friedländer* selten, können aber offenbar gelegentlich epidemisch gehäuft auftreten (Zander).

Solomon hatte mit SP bei 4 Fällen chronischer Friedländerinfektion der Lungen sehr guten Erfolg.

Bei der Aktinomykose erzielten Miller und Fell durch Behandlung mit S.A. bei einem 11jährigen Knaben Besserung und offenbar klinische Heilung. Poulton sah deutliche klinische Besserung 5 Tage nach Einsetzen der S.A. Behandlung bei einer abdominalen Aktino-

mykose desgleichen Walker während Long und Bliss in einem Fall keine völlige Heilung erzielen

Dobson Holman und Cutting berichten aus der nordamerikanischen Literatur über eine Reihe erfolgreich mit S.A. resp. S.P. behandelter Fälle von Aktinomykose insbesondere der abdominalen Verlaufsform. Zum Teil wurde eine dramatische Besserung bzw. Ausheilung in Fällen erreicht, die einer Behandlung mit Jod und Röntgenstrahlen getrotzt hatten. Ohne S.A. Behandlung wurden nach einer Zusammenstellung von Good 1931 unter 62 Fällen nur 8 geheilt. Dobson und seine Mitarbeiter haben selbst 3 Heilungen (65-jähriger Barbier mit Kieferaktinomykose, 24-jähriger Student mit Lungen- und Rippenfellaktinomykose und 12-jähriger Schüler mit abdominaler Aktinomykose). Alle drei erhielten neben Jod und Röntgenbehandlung P.A. meist 1 g alle 6 Stunden, der dritte Fall wurde operiert. Es bleibt unentschieden ob die S.A. Behandlung nur die Sekundärinfektion beeinflusst oder wie diese Fälle zeigen direkt auf den Aktinomycespilz einwirkt.

Dorling und Eckhoff brachten von 6 schweren Bauchaktinomykosen 4 durch S.A. bzw. S.P. zur Ausheilung. Bei jeder vermuteten abdominalen Aktinomykose sollte frühzeitig S.P. im besten in wöchentlichen Kuren mit je 1 Woche Abstand versucht werden. Stangl hatte auffallend guten Erfolg mit Prontosil sol (täglich 3 ccm i. m. 4 Wochen lang und einmal wöchentlich statt Injektion 4mal 2 Tabletten) bei einem 23-jährigen Kranken welcher gleichzeitig an einer Aktinomykose und kavernösen Tuberkulose der Lungen litt. Die übliche Therapie war hier nicht durchführbar. Jodkali wurde nicht vertragen, ein operativer Eingriff war aussichtslos. Patient wurde wieder voll arbeitsfähig.

Schoen beobachtete einen älteren Mann mit Lungenaktinomykose im linken Oberlappen mit Bildung eines Empyema necessitatis welches nach 6wöchiger Behandlung mit 112 g Debenal unter Wundheilung ausheilte.

Bei der experimentellen Tuberkulose erreichte Barkhaug (Bergen) durch tägliche Einspritzung von Prontosil sol eine deutliche Hemmung der durch bovine Tuberkulose bei Meerschweinchen hervorgerufenen Infektion. Ballou und Goldbloom wollen bei tuberkulösen Infektionen der Lunge und der Pleura des Menschen eine günstige Wirkung des S.A. beobachtet haben. Wahrscheinlich handelt es sich um eine Beeinflussung der Mischinfektionserreger. Eine solche läßt sich tatsächlich nicht ganz selten durch Prontosil wie auch durch Eubasin erreichen so daß ich in letzter Zeit vielfach bei hochfieberhafter Phthise mit Erfolg Eubasinum verwendete und damit eine Senkung der Temperatur erreichte obwohl Eubasinum an sich ebenso

wenig wie **Prontosil** regelmäßig fiebersenkende Wirkung besitzt **Varmfalt** sah mit **PA** und **SP** bei Lungentuberkulose nur aus gesprochene Mißerfolge

Klotzbucher (Halle) behandelte erfolgreich die mischinfizierte Lungentuberkulose mit **Eubasinum**. Genaue Sputumuntersuchungen ergaben in 30 Fällen neben **Pneumokokken**, **Strepto** und **Staphylokokken**, auch **Mikrokokkus catarrhalis**, **Meningokokken**, **Influenza** und **Friedländer Bazillen**. Bei Mischinfektion durch **Pneumokokken**, **Meningokokken**, **Influenzabazillen** sowie **Mikrococcus catarrhalis** wurden diese fast stets durch **SP** zum Verschwinden gebracht. Die Temperatur fiel ab und blieb auch meist nach Aussetzen des Mittels niedrig. Besonders wichtig erscheint die Wirkung auf die **Influenzabazillen**, da diese, vor allem kombiniert mit hämolytischen **Streptokokken**, besonders toxisch wirken.

Bei fieberhafter mischinfizierter Lungentuberkulose ist also ein Versuch mit **SP** Behandlung durchaus anzuraten, er führt in manchen Fällen zur Besserung, bei welchen vorher **Pyramidon** mehr oder weniger versagt hatte.

Forster (Berlin) sah dementsprechend in mehreren Fällen von starken Nachtschweißen bei Phthisikern schlagartiges Aufhören nach **SP**.

Erfolge mit einer lokalen **STh** Behandlung bei tuberkulösen Fisteln berichtete **Wildbolz**. Die Beobachtung entspricht den experimentellen Befunden von **Domagk**, nach denen **STh** eine wesentlich bessere Wirkung gegenüber **Tbc** Bazillen entfaltet als andere Sulfonamide wie z. B. **PA**, **SP** u. a.

Eine Allgemeininfektion durch **Bac. pyocyaneus** konnten **Steward** und **Bates** (Worcester) nach 10tägiger **SA** Behandlung heilen. In Harn und Stuhl waren **Pyocyaneus** gewachsen, das Serum agglutinierte entsprechend. Wie bekannt kann der **Pyocyaneus** recht bösartige septische Prozesse teils mit Endokarditis, teils unter dem Bild eines Typhus mit Leukopenie und Hauteruptionen auslösen.

Eine durch **Enterokokken** bedingte Endokarditis konnte **Grögler** nicht nennenswert mit **Prontosil**therapie beeinflussen, dagegen sah **Heinsen** bei einem Kranken mit linksseitiger Epididymitis, leichter Orchitis und Prostatitis, bei dem zunächst an eine Urogenitaltuberkulose gedacht worden war, nach intensiver **Prontosil**behandlung (3mal täglich 2 Tabletten und je 1 ccm 1 m) das Fieber nach 2 Tagen schlagartig abfallen, Schwellung von Nebenhoden und Hoden gingen rasch zurück, es erfolgte Heilung.

Bei der experimentellen Pest von Ratten und Mäusen prüfte **Schütze** die Wirkung verschiedener **SA** Präparate, **M** und **B 693** erwies sich als wirksamstes Mittel. Unter 6 Fällen von Beulenpest

mit hoher Virulenz der Erreger konnte I A Carman 3 Fälle durch Injektion von 2,5—3 ccm Prontosil solubile heilen. Eine behandelte Pestfalle mit kleinen Dosen Prontosil solubile, sie genasen. Versuche von Sökhey und Dikshit in Bombay an weißen Mäusen ergaben, daß Sulfathiazol, zur Zeit der Infektion oder 24 Stunden später verabreicht, 80% der pestinfizierten Mäuse schützt. Mit dem betreffenden Peststamm kam es sonst in 100% 48—72 Stunden nach der Infektion zur Septikämie. In seiner Schutzwirkung war STh dem SP durchaus überlegen, es wirkte mindestens ebenso ja noch viel sicherer als Pestserum.

Girard fand bei Meerschweinchen SP (Dagénan) am wirksamsten, es beeinflusste auch die pulmonale Form der Pestinfektion. Praktische Erfahrungen beim Menschen in Madagaskar erwiesen 1102 F dem Dagénan noch etwas überlegen. Girard glaubt durch eine Kombination von PA mit Pestserum vielleicht eine Senkung der Mortalitätsziffern der Pest zu erzielen, die pulmonalen und septikämischen Formen werden aber praktisch immer noch unheilbar sein.

Bei der mit der Pest einigermaßen verwandten Erkrankung der Tularamie zeigte sich Fuhs (Wien) die Chemotherapie weder mit Trypaflavin noch mit den SA Verbindungen Prontosil oder Ultron einen merklichen therapeutischen Einfluß.

Einfluß auf die Maserninfektion selbst scheint durch SA nicht ausgeübt zu werden. Anderson (Glasgow) sah unter 120 Fällen nur ganz geringe Unterschiede zwischen Behandelten und Unbehandelten und bezeichnet den Nutzen als fraglich. Wie oben (S 342) schon angeführt, kann allerdings SA prophylaktisch und therapeutisch gegen Masernpneumonie und Bronchopneumonie erfolgreich benutzt werden.

Über die erfolgreiche Behandlung einer durch Gelbsucht und Bronchialasthma komplizierten infektiösen Mononukleose mit PA per os und Prontosil, im berichtet Bernreiter.

Bei Parotitis epidemica (Mumps) hatte Kaestle mit Prontosil rubrum durchschlagende Erfolge. Rascher Fieberabfall, Rückgang von Schwellung, Spannung und Empfindlichkeit der Drüse, keine Komplikationen. Die Dosis war bei Vierjährigen 4mal täglich $\frac{1}{4}$, bei Sechs- und Zehnjährigen 3—4mal täglich $\frac{1}{4}$ Tablette zu 0,3 g.

Ich selbst habe im letzten Jahr sowohl von Prontosil als von SP bei Mumps, vor allem auch bei Mumpsorchitis, rasche Fieberfreiheit und Rückgang der Schmerzen gesehen. Wahrscheinlich handelt es sich auch hier in erster Linie um eine Beeinflussung der Mischinfektion.

Bei Keuchhusten schreibt Cruickshank auf Grund experimenteller Ergebnisse dem Prontosil eine günstige Wirkung zu. Whitby zitiert gute therapeutische Erfahrungen von Groß, Cooper und Lewis.

Watson, Schwentker und Fetherston glauben auf Grund großer eigener Beobachtungen, die Prophylaxe mit Sulfapyrimidin (Debenal Pyrimal) empfehlen zu können (1 g täglich) Wolff Roßbach berichtet über die Anwendung des Tibatin bei allen Komplikationen des Scharlachs. Es wurde eine günstige Beeinflussung des septischen und toxischen Scharlachs beobachtet. Bei Ohrenkomplikationen tritt nach Tibatininjektionen ein leichter Verlauf ein. Tibatin wirkte günstig bei Scharlachnephritis und enzephalitis, ebenso bei akuten Lymphknotenschwellungen, bei Wundscharlach, besonders aber bei Scharlach nach Entbindung und dann bei Mischinfektionen. Rheumatoide blieben offenbar unbeeinflusst.

Bei Milzbrand sah Dorffel (Halle) in 2 Fällen raschen Rückgang der entzündlichen Erscheinungen an der Haut unter Prontosilverabreichung. Der erste Fall erhielt gleichzeitig auch Milzbrandserum. Es handelte sich um Infektionen am Unterarm bzw. Unterschenkel. Dorffel hebt selbst hervor, daß der Hautmilzbrand auch ohne eine greifende Behandlung nach einigen Tagen abklingen und später ausheilen kann. Vielleicht ist auch hier eine kombinierte Wirkung von spezifischem Serum und Chemotherapie besonders angezeigt. Ferenczi (Ungarn) hatte sehr günstige Erfolge mit „Deseptyl“ (entsprechend dem P A), täglich eine Injektion 10—15 ccm 1 v und 3 mal täglich 2 Tabletten per os bis zur Genesung. 3 Fälle hatten Milzbrandpusteln am Unterarm, einer am Nacken. Der 3. und 4. Fall waren sehr ausgedehnt, der klinische Befund schwer. Es erfolgte bald Fieberabfall und Heilung.

Sulfamethylthiazol wurde als Hilfsmittel bei Milzbrand von v. Berde und Nagy (Klausenburg) erfolgreich verwendet. 6 Fälle von Pustula maligna und 2 Fälle von sehr schwerem Ödema malignum erhielten ohne weitere Maßnahme 2 Ultraseptylstoße (5 Tage lang 3 mal 2 und weiter 3 mal 1 Tablette). Lokal empfahlen sich Umschläge mit amerikanischer gelber Vaseline, welcher 10% Ultraseptylpuder zugesetzt sind. Alle diese Kranken heilten ohne jede Komplikation in kurzer Zeit. Die Entfieberung erfolgte vom 2. Tag an, desgleichen die Abnahme des Ödems.

Nach Peyer ist Oribazol dem Schweinerotlaufserum und jeder lokalen Therapie beim Schweinerotlauf des Menschen (Erysipeloid) weit überlegen, es wirkte in Tablettenform in vier solchen Fällen, von denen sich drei von der Berührung rotlaufkranker Schweine herleiteten, eklatant.

Über einen Kranken mit schwerer Poliomyelitis, welcher unter Ultronstoßbehandlung ausheilte, hat Ohnsorge (Münster) berichtet, zugleich über erfolgreiche Behandlung von je 2 Kranken mit Wurzelneuritis, mit otogenen meningitischen Erscheinungen und über einen Kranken mit chronischer Meningitis.

Bei einem Fall von Rabies wandten Hart und Evans S.A. 2 Tage vor dem Tod — begreiflicherweise! — ohne Erfolg an

Die bisherigen Mitteilungen über Prontosilbehandlung der Lymphogranulomatose (Hodgkinsche Krankheit) lauten noch nicht sehr überzeugend. Bingold sah nach sehr großen Dosen Prontosil bei einem Kranken Fieberfreiheit und Gewichtszunahme. Die Beobachtungszeit war aber zu kurz, um zwischen Spontanremission und Heilwirkung zu unterscheiden. Held sah nach sehr großen Dosen Prontosil sämtliche granulomatösen Tumoren breiig flüssig erweichen; später wurde Röntgenbestrahlung angebracht, nach einem Jahr starb der Kranke. Die Sektion ergab ausgedehnte Lymphogranulomatose, so daß man nicht gerade von einem Erfolg sprechen kann.

Bei der mediastinalen Form eines Morbus Hodgkin, welcher zuvor ohne besonderen Erfolg mit Thoraxröntgenbestrahlungen behandelt worden war, sah ich auffällig günstige Beeinflussung durch Eubasinum.

F. B., 40-jährige Arbeiterin, 23 III—2. VIII 1940 Erkrankte vor etwa 14 Tagen mit Frieren, Fieber bis 39° und Schluckbeschwerden, wird als Grippe eingewiesen und zeigt bei der Aufnahme die Erscheinungen eines akuten Infektes. Im weiteren Verlauf tritt ein Pleuraerguß auf. Es besteht ein unregelmäßig remittierendes und zugleich undulierendes Fieber. Im Röntgenbild Verbreiterung des Mediastinums. Positiver Diazo. Hohe Blutenkung. Da durch das dauernde Fieber große Schwäche und sehr schlechtes Allgemeinbefinden eingetreten, wird ein Versuch mit Eubasin 3mal täglich 0,5 g gemacht. Sofortiger Temperaturabfall und ausgezeichnetes subjektives Befinden. Nach einigen Wochen wird nochmals Eubasin 3mal 0,5 g 9 Tage lang verabreicht. Vor der Eubasintherapie waren Röntgenbestrahlungen des Thorax ohne besonderen Erfolg gemacht worden. Bei der Entlassung war das Hämoglobin von 60% auf 80% angestiegen.

Bei chronischer ulzeröser Kolitis beobachtete Collins in 8 Fällen von 11 Fällen eine günstige Anfangswirkung der S.A. Therapie. Bannick, Brown und Foster hatten bei 12 Fällen, die größtenteils röntgenologisch und rektoskopisch gesichert waren, 11mal großen Heilerfolg nach S.A. Behandlung. Auch Wielenga hat günstig darüber berichtet sowie Herrel. Ich selbst sah bei einer 28-jährigen Frau mit mittelschwerer Kolitis auffallende Besserung nach Eubasin (8 Tage lang 3mal täglich 1,0). Die betreffende Patientin entleerte seit über 1 Jahr Blut und Eiter, hatte im Krankenhaus täglich 4—5 blutige Durchfälle, starke sekundäre Anämie (40% Hbg, 3 Mill. Erythrocyten). Nach Eubasin erfolgte schlagartige Besserung sowohl des Allgemeinbefindens als der Stühle, rasche Zunahme auf 70% Hbg sowie des Körpergewichtes.

Sehr befriedigende Ergebnisse hatten Brown und seine Mitarbeiter bei chronisch ulzerativer Colitis, sie behandelten 29 Kranke nur mit Prontosil solubile und 19 gleichzeitig mit Prontosil solubile und Vakzine Seruminjektion.

Bei verschiedenen infektiösen Darmstörungen beim Kind gab Rossi Sulfaguanidin mit Erfolg.

Lamers hatte 1937 schon einige Fälle von Herpes zoster mit Prontosil äußerlich (gelöst in Azetonalkohol) sowie peroral (3mal täglich 1 Tablette) auffallend rasch geheilt, inzwischen konnte er bei 3 weiteren Fällen dieses Ergebnis bestätigen. Auch Liebhardt hatte bei 4 Fällen von akutem typischem Herpes zoster mit Prontosil peroral verblüffenden Erfolg, obwohl 2 Kranke über 40 Jahre alt waren. Es wurde ohne Antineuralgica Schmerzlosigkeit erreicht, das Krankheitsgefühl war sehr gering, die Arbeitsunfähigkeit nur kurzdauernd. In 8—14 Tagen heilten die Blaschen ohne weitere Behandlung ab.

In $1\frac{1}{2}$ Dutzend von Herpes zoster Fällen habe ich im letzten Jahr SP meist mit gutem, oft mit sofortigem Erfolg angewandt. Es handelt sich auch hierbei in der Hauptsache wohl um eine Beeinflussung der Mischinfektion.

Hasselmann (Manila) bewahrte sich bei hartnäckigen Neuralgien nach Herpes zoster manchmal ausgezeichnet Albucid, etwa 2mal täglich 20 ccm i v.

Überzeugende Wirkung des Prontosil auf den Verlauf der Pockenkrankung beobachteten Hinojar und Corvacho, welche 151 Kranke bei einer in Zaragoza ausgebrochenen Pockenepidemie behandelten. Bei 101 Kranken war nur das Prontosil allein imstande, die Letalitätsziffer herabzusetzen, die Bildung von Hautabszessen und Phlegmonen zu verhindern, desgleichen auch die Entstehung entstehender Narben. Verabreicht wurden in kurzen Stößen einige Tage lang täglich 8—10 Tabletten Prontosil rubrum zu 0,5 per os, in einem Teil der Fälle dazu noch Prontosil solubile intramuskulär. Die Sterblichkeit unter den so behandelten Kranken betrug nur 6%. Kein einziger Kranker, der von Anfang an mit Prontosil behandelt worden war, starb! Die Autoren wagen noch nicht zu entscheiden, ob es sich um eine spezifische Wirkung auf das Pockenvirus handelt.

Auch McCammon sah bei frühzeitiger Anwendung von SA günstigen Verlauf der Pockeninfektion. Während bei 3 symptomatisch mit Fiebertmitteln Behandelten typische Pocken auftraten, schien bei 4 SA Behandelten die Eruption wesentlich gemildert und abgekürzt. Dem Rückgang des Fiebers und der Initialsymptome folgte unmittelbar die Genesung, so daß die SA behandelten Pockenkranken etwa eine Woche früher arbeitsfähig wurden als die anderen. Ob auch nach Auftreten der Eruption SA wirksam ist, läßt sich noch nicht entscheiden.

Bei Melkerknotten erzielte Nagell in 7 Fällen durch dreimal 2 Tabletten Albucid Heilung innerhalb von 3 Tagen.

Mehrfach sah ich bei Varizellen, die als Hautinfektion vom ersten Tage an beobachtet werden konnten, sehr rasche Entfieberung nach Verabreichung von Prontosil bzw. von SP.

Eine auffallende Beeinflussung des Vakzinationsprozesses erfolgt durch Prontosil. Nach v. Koßler zeigten unter 20 Kindern, die Prontosil bekamen und geimpft wurden, ■ überhaupt keine Impfreaktion und 4 abgeschwächte Reaktion mit Knötchen ohne Area. Wurde Prontosil 24 bzw. 48 Stunden nach Impfung gegeben, so war die Impfreaktion zeitlich verzögert, nach 48 Stunden hatte Prontosil keinen Einfluß.

Bei ulzerierten Orientbeulen führte Aufstreuen von SP u Ulronpulver nach Akrawi rasch zur Heilung.

7 Patienten mit ulzeröser Hautleishmaniose wurden nach Reinigung der Ulcera mit NaCl Lösung durch Aufstreuen von Sulfapyridin oder Ulronpulver behandelt. 37% wurden in spätestens 15 Tagen insgesamt 63% innerhalb 1 Monats geheilt, ein Ergebnis, das eindeutig die Erfolge anderer Behandlungsformen übertrifft. Nach der Schnelligkeit der Heilung beurteilt, scheint das Mittel nicht bloß durch Unterdrückung von Sekundärinfektionen zu wirken. Ein Vorzug dieser Methode ist, daß kein Gewebe zerstört und infolgedessen eine gute Narbe erzeugt wird.

Bei Maul und Klauenseucheinfektionen des Menschen glaubt Wagenbichler in 2 Fällen durch Prontosil Erfolge erzielt zu haben.

Bei wolhynischem Fünftagefieber wurden von Pechtel u. Magerl gute Wirkungen von Eubasin mitgeteilt, bei Fleckfieber berichteten Michel u. Correia Erfolge mit Prontosil, Célice mit Sulfathiazol. Leider hat die günstige Wirkung der SA bei Fünftagefieber und Fleckfieber durch die ausgedehnten Erfahrungen dieses Krieges nicht bestätigt werden können, so daß von Versuchen einer SA Behandlung dieser Krankheiten abgeraten werden muß.

Bei einem Fall von Psittakose sah Woenckhaus mit Prontosil solubile günstige Wirkung.

Nach den experimentellen Ergebnissen von Climenko, Crossley und Northey scheint eine Einwirkung von Disulfanilamid (entsprechend Ulron C) auf das Influenzavirus nachgewiesen zu sein. Es wäre also möglich diese Ergebnisse auch auf den Menschen zu übertragen.

Ob das eigentliche Grippevirus einer SA Behandlung zugänglich ist, ist zur Zeit noch nicht zu entscheiden. Die letzten Jahre gaben kaum Gelegenheit zur Beobachtung schwerer echter Grippeinfektion. Ein Versuch ist immerhin zu empfehlen. Da bei den großen Influenzaepidemien 1890/92 und nach dem Weltkrieg 1914/18 die sekundären Streptokokken, Pneumokokken und Staphylokokkeninfektionen die Mehrzahl der Todesfälle herbeiführten, darf man hoffen, daß bei künftigen Influenzaepidemien durch SA Anwendung die Zahl der Todesfälle wesentlich herabgesetzt werden kann. Sigg empfahl neuerdings STb zur Behandlung von Grippe, Angina lacunaris und Otitis media. Auch bei Fällen, die vorher ohne sichtbare

Wirkung mit anderen Mitteln behandelt wurden, trat regelmäßig fast stets kritische Entfieberung in durchschnittlich 48 Stunden ein mit rascher Besserung des Allgemeinbefindens

Daß bei den sog. grippalen Infekten und Grippebronchopneumonien, besonders bei Kindern, durch SP häufig hervorragende Resultate erzielt werden können, ist schon an anderer Stelle mitgeteilt worden

Die Prognose der Influenzabazillen („Pfeiffer“) Meningitis gilt insgemein als sehr schlecht. Die Krankheit befallt in erster Linie das Kindesalter und verläuft dann fast ausnahmslos tödlich.

Gewecke erwähnt eine Reihe von Sammelstatistiken über Influenzabazillenmeningitis, z. B. die von Needles 1932 über 302 Fälle, und stellte selbst aus der deutschen Literatur 37 Fälle zusammen, außer den Erwachsenen starben alle Erkrankten. Er selbst teilt 4 tödlich verlaufende Fälle bei Kleinkindern mit, ohne daß SA Behandlung in diesen Fällen stattgefunden hätte.

Koller berichtet, daß im Kinderspital Zürich (1918—1934) 31 solche Fälle beobachtet wurden, die sämtlich starben.

Bei einem Erwachsenen stellte sich im Rahmen einer Grippeepidemie eine Influenzabazillenmeningitis ein. Der trübe Liquor ergab Reinkultur von Pfeifferschen Influenzabazillen. Neben entlastenden Punktionen und Luftnachfüllung wurden 5 ccm Protosil intralumbal injiziert, 3 Tage später war der Liquor zum erstenmal klar und kulturell steril, doch war schon vorher klinisch eine leichte Besserung festzustellen. Langsame Heilung.

Eldahl sah gute Wirkung von Sulfanilamid bei Meningitis durch Pfeiffersche Bazillen. Im Blegdamhospital (Kopenhagen) wurden 1928—1938 28 Fälle von Pfeiffer Meningitis (nur bei Kindern) behandelt. 1 Fall im Jahre 1920 heilte spontan aus — ein sehr seltenes Ereignis. Bei Streptomidbehandlung (= PA) heilten von 3 Kindern 2 völlig aus, das dritte besonders schwerkranke besserte sich vorübergehend, starb aber dann. Die Streptomidlösung wurde sowohl intralumbal (5—20 ccm) als auch intravenös (100 ccm täglich) bis zur Besserung, dann in größeren Intervallen gegeben. Auch Wigers sah Heilung einer Influenzabazillenmeningitis bei einem zweijährigen Kind, welches polyvalentes Grippeserum, Protosil und Omnadin erhalten hatte, den Hauptanteil des Erfolges schreibt er allerdings den häufigen Lumbalpunktionen zu.

Merkenhoff (Hamburg) hat 1938 über einen 50jährigen Eisenbahnarbeiter mit Influenzabazillenmeningitis berichtet, bei welchem durch dauernde Lumbalpunktionen und intravenöse Gaben von Protosil eine Besserung erzielt wurde. Hamilton und Neff konnten bei einem 2jährigen Mädchen prompten Erfolg und rasche Heilung verzeichnen. Auch Whitby berichtet über eine Heilung mit SP. Da gegen hatten Lawrence sowie Barnett und Mitarbeiter in 3 Fällen von Influenzabazillenmeningitis mit Sulfapyridin keinen Erfolg.

Frindte behandelte ein 3½-jähriges, a Krankheitstag mit Influenzabazillenmeningitis aufgenommenes a an gleichzeitig mit großen Dosen von Albucid 1 l, 1 v und per a sowie mit Prontosil und Meningokokkenserum 1 m und einer Bluttransfusion Am II Tag war der Liquor klar und enthielt keine Erreger, Druck normal 10 Tag war das Kind genesen und erwies sich bei Nachuntersuchung nach ¼ Jahren als völlig gesund

Ein 21-jähriger Kranker mit Influenzabazillenmeningitis, über welchen Gebauer und Rating (Breslau) berichten erhielt zunächst Prontosil rubrum und als nach 8 Tagen keine Besserung eintrat, lumbale Spülung und 10 ccm einer 1,25%igen Prontosillösung 1 l daraufhin entscheidende Besserung und Heilung

Mit Cibazol (zunächst 5 ccm 1 m, dann 6–8 g täglich per os) sah Trachler (Zürich) außer 7 schweren Fällen von Meningitis epid auch 2 Kranke mit Inf Bac meningitis ausheilen

Mackenzie, Page u Ward behandelten 3 Fälle von Influenzabazillenmeningitis mit S.A resp SP ohne Erfolg Bei allen trat der Tod nach 14 Tagen ein Dagegen sahen Neal Appelbaum und Jackson unter SP Behandlung bei 30 Fällen von Pneumokokken meningitis 10mal und bei 29 Fällen von Influenzabazillenmeningitis 14mal Heilung

McLean und Mitarbeiter gaben einem 2½-jährigen Negerkind, das am 5 Tag mit hohem Fieber, Kernig und Stupor eingeliefert wurde (aus Liquor Bac Pfeiffer gezüchtet) SP insgesamt 9 g in 12 Tagen Ab 9 Tag war der Liquor steril Heilung

Gernez u Huriez behandelten einen Meningitisranken dessen Liquor gramnegative, in der Kultur nicht züchtbare Coccobazillen enthielt mit anfangs 2 g SP weiterhin mit täglich 4 g 1162 F (Prontalbin), zunächst wesentliche Besserung und Klärung des Liquors, dann wieder Rückfall mit Fieberanstieg stärkeren meningitischen Symptomen und Trübung des Liquors Jetzt ließen sich auch Pfeiffersche Bazillen aus dem Liquor kulturell nachweisen Patient erhielt weiterhin täglich 4 g 1162 F per os und außerdem 11mal nach vorhergehender Entleerung von etwa 25 ccm Liquor eine intralumbale Injektion von je 20 ccm einer 0,85%igen Lösung von 1162 F Es kam daraufhin zur Heilung

Ahrens berichtet daß in der Kölner Kinderklinik in den letzten 2½ Jahren 14 Kinder behandelt wurden die an Influenzabazillen meningitis erkrankt waren Es wurden 3 vollständig und 1 mit Ertaubung geheilt Sie standen im Alter von 3 4 und 7 Jahren und wurden zwischen dem 2 und 3 Krankheitstag der Behandlung zu geführt Außer häufigen Lumbalpunktionen wurden Präparate der Sulfonamidreihe gegeben und zwar 0,2 g pro Kilogramm Körper

gewicht, teils i v, teils per os. Dabei zeigte sich in einem Falle die kombinierte intravenöse und perorale Verabfolgung von Sulfathiazol den anderen Präparaten, was Schnelligkeit der Heilung anbetraf, überlegen.

Grob (Zürich) konnte 2 Fälle von Pfeiffer Meningitis mit STh heilen, daneben wurden Bluttransfusionen und gehauchte Lumbalpunktionen ausgeführt. Ramon u Moir konnten von 4 mit SP behandelten Pfeifferbakterien Meningitiden 2 heilen, von denen besonders ein Fall bemerkenswert ist, bei dem es sich um ein Kind von 10 Monaten handelte. In diesem Alter sind Spontanheilungen nicht bekannt. Es werden hohe Dosierungen empfohlen, mindestens 3 g inner halb von 24 Stunden. Zu häufige Lumbalpunktionen sollen vermieden werden wegen der Gefahr einer zu starken Verdünnung der Sulfonamidkonzentration im Liquor.

Auch Meningitiden durch seltenere Erreger sind schon durch SA geheilt worden. Chevreil und Mitarbeiter sahen je einen Fall von Meningitis cerebrospinalis durch *Dipl. crassus* und *Dip. flavus* I, bei welchen bisher die Letalität 68 bzw. 50% betrug, ausheilen. Wilsdon und Gibson eine Meningitis durch *Salmonella* Typ London, die betreffende 64jährige Kranke starb allerdings nach Besserung der Meningitis an Pneumonie.

Schließlich ist auch noch bei einer Protozoenerkrankung, der akuten Malaria, die Wirksamkeit des Prontosil empfohlen worden, z B von Diaz de Leon sowie von van der Wielen. Menk und Mohr konnten am Hamburger Tropeninstitut bei 10 Fällen diese günstigen Erfahrungen nicht bestätigen, jedenfalls kann das Prontosil die anderen Malariamittel Chinin, Atebrin usw. nicht ersetzen. Zu der gleichen Schlussfolgerung gelangt Niven auf Grund von 80 Fällen akuter Malaria, die Prontosilbehandlung erhielten, eine gewisse Wirkung auf die Parasiten, insbesondere auf *Plasmodium falciparum*, war zu beobachten. Die reichen Erfahrungen der letzten Jahre waren bezüglich der SA Wirkung bei Malaria völlig negativ.

Literatur

- Ahrens H. Sitzung des Vereins Rheinisch-Westfälischer Kinderärzte Köln, 25. Mai 1941.
 Akrawi, S. Trop. Med. u. Hyg. 43: 4–6 (1940). — Trop. Dis. Bull. 37: 779 (1940).
 Anderson Thomas. Brit. med. J. 1939 Nr. 4083: 716.
 Bar F. Z. Immunforsch. 97: 345 (1940).
 Ballou und Goldbloom. Zit. in Merck's Jahresbericht für 1938.
 Bannick Brown und Foster. J. Amer. med. Assoc. 111: 770 (1938).
 Berkenhoff W. Nordd. Ärzteblatt 1938: 283.
 v. Berde Nagy. Dermat. Wschr. 114: 272 (1942).

- Bernreiter Kansas Med Sci. 79 513 (1938)
 Bingold K. Münch med Wschr 1935 872
 Birkhaug Brit. med J 1939 Nr 4096
 Botteri A und P Sokolic Schweiz med Wschr 1941 1 15
 Brillinger Zbl. Hautkrkh. 111 514 (1938)
 Brown und Mitarbeiter Ann int. Med. 11 700 (1939)
 Buttle Trans roy Soc trop Med Lond 35 141 (1939)
 Carman Prescriber 1938 234
 McCammon J amer med Assoc 112 1038 (1939)
 Célice und Mitarbeiter Bull Soc méd Hôp Paris III 56 443—448 (1940)
 Climenko Crossley und Northey J of Pharmacol 67 Nr 2 (1939)
 Chevrel Bull soc méd Hôp Paris III 56 672 (1940)
 Collins Zit. bei Long und Bliss The clinical use of Sulfonamide
 New York Macmillan Comp 1939
 Correia Portugal Med. 1938 469
 Coagrove Amer J Ophthalm 1940 VIII
 Cruickshank Lancet 1938 II 310
 Detweiler und Mitarbeiter Arch int. Med 65 1144 (1940)
 Dobson Holman und Cutting J amer med Assoc 116 242 (1941)
 Dörffel Dtsch. med Wschr 1940 II 827
 Dorling und Eckhoff J amer med Assoc 116 808 (1941)
 Eldahl A. Ugeskr Laeg (dän) 101 881
 Ferenczi Dtsch. med Wschr 1940 I 435
 Forster E. Münch. med. Wschr 1940 1905
 Frindte Edith Med Klin 1940 1436
 Fuhs H. Ther Gegenw 1941 1
 Gänsslen Dtsch med Wschr 1941 408
 Gebauer und Rating Münch. med Wschr 1940 II 1293
 Gernez und Huriez Pre se méd. 1940 II 740
 Gewecke Dtsch med. Wschr 1940 704
 Girard G. Bull Soc Path. exot. Paris 34 37 (1941)
 Grassmeyer Med Welt 1938 1941
 Grögler Dtsch. Arch. klin Med 180 153 (1937)
 Grob Arch für Kinderheilkunde 124 59 (1941)
 Hanke Der dtsch Militärarzt 1941 140
 Harley Amer J Ophthalm 1940 VI
 Hasselmann Münch med Wschr 1941 547
 Heinemann Schweiz med Wschr 1937 1902
 Heinsen Dtsch. med Wschr 1939 995
 Held Z klin Med 130 247
 Herfeld Med. Welt 1941 483
 Herzog Münch med Wschr 1919 121
 Hinojar und Corvacho Arch Schiffs u. Tropenkrankh 1940 343
 Hruszek Dermat. Wschr 108 162 (1939)
 Hsiä Dtsch med Wschr 1941 374
 Jewell J amer med Assoc 114 1418 (1940)
 Kaestle Münch. med Wschr 1940 451
 Kirk und Mitarbeiter Lancet 1938 994 Nature (Lond) 143 77 (1939)
 Klotzbücher Med Klin 1940 1364

- Koller, F Schweiz med Wschr 1938 I 91
 v Koßler Wien klin Wschr 1940 243
 Lamers Münch. med Wschr 1938 700
 Liebhardt Med. Welt 1939 895
 Lindner Münch med Wschr 1941 543
 Linser Dermat Wschr 1938 342
 Loe J amer med Assoc 111 1371 (1938)
 Löhe Berlin 17 I 1940 Ref Med Klin 1940 150
 Luound Chang Chin med J 58 512 (1940)
 Mackenzie Page und Ward Lancet 1940 I 785
 McLean und Mitarbeiter Ann int. Med 11 331 (1940)
 Magerl Münch med Wschr 1941 II 711
 Meisner Münch med Wschr 1941 1147 1942 192
 Menk W und W Mohr Arch Schiffs u. Tropenhyg III 117 (1939)
 Meyer und Amtmann J amer med. Assoc 113 1641 (1939)
 Michel und Michel Lauriat Bull Soc Méd mil franç 1938
 Miller und Fell J amer med. Assoc 112 731 (1939)
 Nagell Dtsch Mil Arzt 1941 Nr 7
 Neal Appelbaum und Jackson J amer med Assoc 115 2055 (1940)
 Needles J amer med Assoc 99 1842 (1932)
 Newman J of Immun 38 877 (1940)
 Nickusch R Der dtsch. Mil Arzt 1941 Nr 6 361
 Niven J C Trans roy Soc trop Med Lond 32 418 (1938)
 Oberreit Zbl. Hautkrkh. 58 514 (1938)
 Ohnsorge Dtsch Militärarzt 1939 242
 Rechtel Med Klin 1940 1331
 Peyer Schweiz med Wschr 1941 I 159
 Pfaffenbichler Wien klin Wschr 1938 1194
 Pfalzgraf Münch med Wschr 1941 399
 Poleff Presse Médicale 1940 Nr 20
 Ramon und A. Moir Lancet 244 556 (1943)
 Roch R J und J Neeser Bull Soc méd Hôp Paris 55 888 (1939)
 Rossi Schweiz med Wschr 1944 II 279
 Sako und Mitarbeiter J amer med Assoc 111 990 (1936)
 Scherber Wien Laryngol Ges 1937
 Schmidt M Dtsch med Wschr 1941 760
 Schmidt W Fortschr d Ther 1942 Nr 1
 Schreiber Dermat. Wschr 1938 341
 Schütze Harry Lancet 1939 I 266
 Scissemova Ref Münch med Wschr 1941 508
 Sigg, K. Schweiz med Wschr 1941 93.
 Simon Ther Gegenw 1941 142
 Sokhey und Dikshit Lancet 1940 I 1040
 Solomon, S J J amer med Assoc 115 1527 (1940)
 Spearman und Vandevere J amer med Assoc 113 Nr 20 (1939)
 Stangl Wien Klin Wschr 1941 568
 Steward W und T Bates Lancet 1939 236 820
 Ström Acta paediatr (Stockh.) 23 333 (1939)
 Thomsen Ugeskr Laeg (dan) 1940 779

- Tonack Kinderärztl Praxis 1940 93
Trachsel Schweiz med Wschr 1941 Nr 24
Unselm Med. Welt 1937 660
Varmfält Nord Med. 9 103 (1941)
Vine Journ Royal Army Med. Corps 71 382 (1938)
Wagenbichler Wien klin Wschr 1943 648
Watson Schwentker Fetherston J. A. M. A 122 730 (1943)
Whitby Lancet 1938 II 1038
Wielenga K. Nederl Tijd chr Geneesk. 1939 540
Wigers Nord. med Ark. (schwed.) 1 919
Wildholz Beitr zur Klin d Tbc 97 84 (1941) Schweiz med Wschr 1943 639
Wönckhaus Med Klin 1939 1033
Wolff Roßbach Dtsch. med. Wschr 1943 334
Übrige Literatur bei Wurm Dtsch. med. Wschr 1940 71
Zander Dtsch. med Wschr 1919 1180
Zederbauer Wien. klin. Wschr 1939 409

XVIII Wirkungsweise und Nebenerscheinungen

a) Auf die mannigfachen Versuche die **WIRKUNGSWEISE** der Sulfonamide auf infektiöse Prozesse des menschlichen Körpers zu erklären, soll hier nicht weiter eingegangen werden. Eine ausgezeichnete Übersicht über Nachweis, Resorption und Ausscheidung der wichtigsten neueren Sulfonamidverbindungen findet sich in der Monographie von Kimmig. Vielmehr seien vor Besprechung der Nebenwirkungen nur einige Punkte erörtert, die dem Kliniker bei der praktischen Anwendung der S.A. auffallen.

Zunächst einmal die Frage, wie rasch die Absorption der einzelnen Mittel bei der verschiedenartigen Zufuhr erfolgt. Ganz allgemein ist zu sagen, daß für die allermeisten Fälle die orale Zufuhr völlig ausreicht und daß nur in ganz bestimmten Fällen wenn ein B. sehr rasch ein möglichst hoher Blutspiegel erreicht werden soll die intravenöse oder auch intramuskuläre Einverleibung vorzuziehen ist. Ganz gewiß ist es wünschenswert bei zahlreichen Infektionen einen nicht zu niedrigen Blutspiegel für längere Zeit zu unterhalten, ebenso bei Meningitis einen entsprechenden Liquorspiegel. Es ist auch sicher sehr lehrreich die Höhe dieses Spiegels in Blut und Liquor fortlaufend zu bestimmen wie das an vielen Orten und in zahlreichen Arbeiten gemacht wurde. Beispiele dafür gibt Abbildung 9. Für die praktische Verwendung kann man in den meisten ja beinahe in allen Fällen davon absehen. Wie schon mehrfach an verschiedenen Stellen hervorgehoben wurde, gehen klinische Wirkung und Höhe des Blut bzw. Liquorspiegels durchaus nicht parallel. Ein verhältnismäßig großer Teil der zugeführten S.A. Körper wird im Urin wieder ausgeschieden nach Strauß

und Mitarbeitern S Th besonders rasch Die Aufsaugung vom Rektum aus erfolgt bei Prontosil ziemlich gut, bei SP und S Th weniger vollständig Die im Blut resorbierten Sulfonamide werden durch dessen Albumine transportiert, wie Bennhold zuerst, später auch Schonholzer für das Prontosil rubrum nachwiesen, ein Wandern mit den Globulinen ist im Kataphoreseversuch nicht zu beobachten ebensowenig eine Bindung an die weißen Elemente — der Eiter bei Prontosilbehandelten ist nicht rot gefärbt Die Verteilung auf Blut plasma und rote Blutkörperchen ist nach Strauß und Mitarbeitern eine verschiedene PA hauptsächlich in den roten Blutkörperchen, SP gleichmäßig im Blutplasma und roten Blutkörperchen S Th und S Methyl Thiazol hauptsächlich im Plasma Sie fanden auch die Konzentration in Körperflüssigkeiten und Organen von 19 während der Behandlung Verstorbenen sehr wechselnd, dieselbe war in der Galle hoher, im Liquor niedriger als im Blut SP und S Th erschienen in der Niere höher konzentriert als im Blut und anderen Organen Auch in das menschliche Perikard tritt SA über Nathanson (Los Angeles) stellte bei einem Kranken mit Perikardialeksudat 60 bzw 90 Minuten nach i v Injektion von 3 g SP einen Blutspiegel von je 6 mg im Perikardialeksudat von 1,9 bzw 2,3 mg% fest Ein zweiter Kranker, der in 3 Tagen 22 g S Th peroral erhielt, zeigte in der Perikardialflüssigkeit einen Spiegel von 4,7 mg%, im Blut von 4,8 mg% Derselbe Kranke hatte nach 10 g Sulfanilamid per os in 4 Tagen im Blut wie im Perikardialeksudat einen Spiegel von je 4 mg%

Nach H Bauer (München) geht das Prontosil als roter Farbstoff niemals in einen Pleuraerguß über wogegen sich das PA im Pleuraerguß in etwas niedriger Konzentration als im Blut nachweisen läßt Wird umgekehrt Prontosil nur intrapleural verabreicht, so kann es ebenso wie Trypanblau und Kongorot in der Blutbahn und im Urin nachgewiesen werden Prontosil rubrum und sol werden im Körper teils zu Sulfanilamid abgebaut, ein anderer Teil wird unverändert ausgeschieden Das Konzentrationsgefälle Pleurahöhle—Blutbahn bleibt durch den schnellen Transport immer maximal während das Gefälle umgekehrt mit der Mengenzunahme des betreffenden Stoffes im Pleuraraum zunehmend geringer wird PA und Prontosil kann also bei Pleuritisfällen therapeutisch verwendet werden

Daß eine Reihe von „Versagern“ der Chemotherapie dadurch Erklärung findet, daß entweder das Mittel überhaupt nicht an den Krankheitsherd oder nicht in genügender Konzentration dahin gelangen kann, oder daß eine Infektion mit Erregern vorliegt, auf welche das betreffende Mittel nicht wirkt, ist in den vorangegangenen klinischen Kapiteln oftmals hervorgehoben worden

Manche Versager beruhen vielleicht auch auf dem Phänomen der

Sulfamidblockade wie Germain und Mitarbeiter bei einem Fall von schwerer Pneumokokkenmeningitis beobachten konnten, wahrscheinlich erfolgt die Blockierung des peroral und intralumbal zugeführten Sulfamids vor allem in der Leber

Durch Para Amino Benzoesäure wird die Wirkung von S A Körpern gehemmt nach Strauß und Mitarbeitern (Boston) am stärksten von P A weniger von S P, am schwächsten von S Th Die Wirkung von S P auf Pneumokokken konnte durch Zugabe einer bestimmten Para Amino Benzoesäurekonzentration vollständig beseitigt werden Ebenso wurde nach Einnahme desselben im biologischen Versuch Sulfonamid unwirksam Die toxischen Nebenwirkungen von S Th waren durch Gaben von p A B nicht zum Verschwinden zu bringen (Strauß und Finland vergl auch S 116—123)

Nach Marx zeigt die Eubasinbehandlung der Pneumonie die seltsame Erscheinung, daß die Infektion zunächst noch fortschreitet obwohl die führenden Zeichen der Infektionskrankheit wie Fieber Leukozytose und Tachykardie schon im Rückgang befindlich oder verschwunden sind Vielleicht ergibt sich daraus die Notwendigkeit manche Anschauungen über Fieber und Heißfieber über den Zweck der Pulsbeschleunigung und über den Sinn der Leukozytose zu revidieren Marx glaubt nun daß ein wesentlicher Teil der Sulfonamidwirkung in einer Beeinflussung der zentralnervösen Steuerung des Organismus zu sehen ist — ohne zu bestreiten daß zugleich auch eine direkte Einwirkung auf den Erreger stattfinden kann Dabei erscheint Marx eine „Spezifität der zerebralen Beeinflussung verschiedener Infektionskrankheiten durchaus vorstellbar Er glaubt auch daß die toxischen Zeichen der S A Wirkung ausnahmslos durch eine Beeinflussung des Zentralnervensystems zustande kommt (Übelkeit Erbrechen Schwindel) Die vegetativen Zentren des Zwischenhirns bestimmen maßgeblich den Verlauf der Infektionskrankheit

Ob den verschiedenen Sulfonamiden eine direkte fiebersenkende Wirkung zukommt, ist noch umstritten z III zeigt sich bei vielen Fällen von Lungentuberkulose von Pleuritis exsudativa von Gelenkrheumatismus keine offenkundige Beeinflussung des Fiebers Doch hat Nicolai (Breslau) jüngst die Wirkung von Sulfapyridin auf künstliches Fieber bei 7 von 15 Fällen nachgewiesen Er fand eine direkt dämpfende Wirkung des S P auf die Höhe des mit Pyrufer künstlich erzeugten Fiebers in 5 Fällen eine Verzögerung des Temperaturanstiegs und nur 2mal keine deutliche Einwirkung Er nimmt eine zentrale Auslösung nach Marx an Im Gegensatz zu S P zeigte S Th keinerlei wesentliche zentralfiebersenkende Wirkung Eine am Krankenbett unter S Th beobachtete Fiebersenkung konnte also schon Ausdruck der endgültigen Überwindung der Erreger sein, wäh

rend bei S P diese Phase der Heilung überdeckt wird durch die bereits vorher erfolgte zentrale Fiebersenkung

b) Im Gegensatz zu England und Nordamerika, wo sehr viel größere Dosen von S A Derivaten auch auf längere Zeit verabreicht werden, sind bei der jetzt in Deutschland üblichen Dosierung der einzelnen Mittel verhältnismäßig selten **NEBENERSCHEINUNGEN** zu bemerken. Meist handelt es sich um leichtere wie Übelkeit und Erbrechen, gelegentlich Hautausschläge, selten nur um schwerere oder lebensgefährliche Erscheinungen

Die beigegebene Tabelle, entnommen einer Arbeit von Gaede, übersetzt aus Long und Mitarbeiter, gibt einen recht anschaulichen Überblick über die toxischen Erscheinungen bei einigen wichtigen S A Derivaten (s S 412, 413)

Vorweg sei bemerkt, daß Häufigkeit und Schwere der Nebenwirkungen nicht immer parallel gehen mit der Menge oder Zeitdauer der verabreichten Substanz. Es scheint auch, daß neben der individuellen eine *rassemäßig bedingte Empfindlichkeit in Frage kommt*

Am häufigsten sind **Übelkeit und Erbrechen** vor allem nach peroraler Verabreichung von S P, während **B** Prontosil, Albucid und S Th vom Magen sehr viel besser ertragen werden. Es handelt sich hierbei wahrscheinlich um eine direkte Wirkung des Mittels auf die Magenschleimhaut, da S P ähnlich wie **B** Morphinum, nach Leuthardt durch die Magenschleimhaut sowohl aufgenommen als auch wieder ausgeschieden wird. Meist allerdings läßt sich durch intravenöse oder rektale Einverleibung der Brechreiz vermeiden. Doch nicht in allen Fällen, so daß vielleicht eine zentrale Wirkung des Mittels und damit auch eine zentral ausgeloste Nebenwirkung anzunehmen ist, wie Marx für die Sulfonamide überhaupt annimmt. Entsprechende Verabreichung der Tabletten, **B** in Schleim angerührt, führt oft noch zum Ziel, oft läßt sich auch das Gefühl der Seekrankheit durch kräftigen Zuspruch beeinflussen.

Eine sensibilisierende Wirkung der Sulfonamide auf den Organismus konnte Brieger (Rostock) bei etwa 30—40% von Kindern feststellen, die im Alter von 4—16 Jahren längere Zeit verträgliche Tagesmengen von S A in einer Scharlach oder Diphtherieheilzeit erhalten hatten. Das Exanthem setzte meist um den 8 Applikationstag ein, dauerte 3 Tage, stets begleitet von Temperaturerhöhungen und Beeinträchtigung des subjektiven Befindens. Am häufigsten traten Exantheme auf nach Sulfapyridin, weit seltener nach Prontosil S Th und Sulfapyrimidin, nach Albucid, Globucid, Prontalbin und Tibatin. konnten bisher noch keine Exantheme beobachtet werden. Während des Exanthems stellt sich meist Leukopenie ein bei teilweise absoluter Lymphocytose. Läßt man mit Beginn des Exanthems das S A weg

und belastet nach einigen Tagen erneut mit kleinen Dosen (0,125 bis 0,25) des betreffenden S A, so kommt es zu einer offenbar allergischen sogenannten Zweitreaktion 4 Stunden nach Einnahme intensives Erythem mit Bauch und Kopfschmerzen Temperaturen bis 40°, Leukozytose bis 36000 und Abfall der Lymphozyten bis auf 5—8%. Diese Zeitreaktion ist streng spezifisch nur durch das betreffende vorher verabreichte S A auszulösen.

Ein Arzneifieber — meist am 7—10 Tag sich einstellend — muß beachtet werden, da es als Vorbote von Hautausschlägen und Blutstörungen gelegentlich auftritt. Natürlich darf die Diagnose Arzneifieber nur gestellt werden wenn mit aller Sicherheit andere Ursachen des Fiebers Exsudate auszuschließen sind!

Rudebeck (Helsingborg) unterscheidet 3 Formen des toxischen Fiebers durch S A Körper: ein hektisches, ein remittierendes und ein kontinuierliches Fieber. Die Feststellung ist mitunter schwierig, das toxische Fieber kann gelegentlich auch schon frühzeitig vor Beginn der Wirkung auftreten, es verschwindet nach Aussetzen des Mittels und Zufuhr von reichlicher Flüssigkeit.

Gigon fiel bei Durchsicht einiger hundert Krankengeschichten von S A behandelten Pneumoniefällen auf, daß nicht selten nach Abfall der Temperatur am 14—18 Krankheitstage eine meist 2—3 tägige Temperatursteigerung bis 38 oder 39° — anscheinend ohne Veränderung des physikalischen Lungen- und Herzbefundes und in der Mehrzahl der Fälle ohne weitere Folgen — auftrat. Nicht S A behandelte Pneumoniefälle zeigten diese Temperatursteigerungen nicht, die vielleicht auf allergische Vorgänge zurückzuführen seien.

Dowling u. Abernethy stellten unter 339 mit S P behandelten Fällen von Pneumokokkenpneumonie in 9,4% eine sekundäre Fieberzacke fest, in 7 von diesen 32 Fällen war das Fieber offenbar durch das Mittel selbst bedingt. Keiner dieser Kranken mit drug fever starb, in einigen Fällen kam es zu einem Rückfall.

Ringel (Wien) weist auf die bisher wenig bekannte und gar nicht beachtete Nebenwirkung der Sulfonamide hin, nämlich das Auftreten regelmäßiger, dem Anscheine nach septischer Temperatursteigerungen mit Schüttelfrösten. Er sah in 6 Fällen nach Prontosil bzw. Ulrongaben regelmäßig hohen Temperaturanstieg bzw. Schüttelfrost. Jedesmal nach 1 m Injektion von 5 ccm Prontosil reagierte die betrie Patientin — natürlich eine Ärztin! — prompt mit Schüttelfrost und Fieberanstieg. Eine Erklärung dieser merkwürdigen Reaktion ist entweder zu suchen in plötzlichem Freiwerden großer Toxinmengen, die auf das hypothalamische Warmezentrum erregend wirken. Oder aber es handelt sich mindestens in einigen Fällen auch hier wie bei der

Toxische Erscheinungen bei Erwachsenen,
und zwar 1000 mit Sulfanilamid 297 mit Sulfapyridin und 271 mit Sulfathiazol
im Krankenhaus behandelten

Aus Long et al J amer med Assoc 115 361 (1940)

Reaktion	Sulfanilamid	Sulfapyridin*	Sulfathiazol
Nausea Erbrechen	ziemlich häufig	häufig	ungewöhnlich
Schwindel	gewöhnlich	gewöhnlich	ungewöhnlich
Psychosen ¹	0,6% frühzeitig	0,3% frühzeitig	noch keine Angaben
Neuritis ²	sehr selten	keine Angaben	keine Angaben
Zyanose	recht gewöhnlich, früh und spät	schwach gewöhnlich früh und spät	ungewöhnlich
Azidose ¹	1,9% zu jeder Zeit	keine Angaben	keine Angaben
Fieber ¹	10% gewöhnlich am 5—10 Tag bis zum 30	4% Zeitpunkt wie bei Sulfanilamid	10% gewöhnlich 5—9 Tag
Exanthem ¹	1,9% jede Form Zeit wie oben	2% Zeitpunkt wie Sulfanilamid	5% gewöhnlich nodöse Form 5 bis 9 Tag
Hepatitis ²	0,6% früh und spät	nicht beobachtet aber berichtet	keine Angaben
Leukopenie mit Granulozyto- penie ²	0,8% früh und spät	0,6% früh und spät	1,8% früh und spät
Akute Agranulo- zytose ²	0,1% vom 1. bis 40 Tag gewöhnlich 17—25 Tag	0,3% Auftreten wie bei Sulfanil- amid	keine Angaben
Mäßige hämo- lytische Anämie	3% früh und spät	selten	keine Angaben
Akute hämo- lytische Anämie ²	1,8% 1—5 Tag	0,6% 1—5 Tag	keine Angaben
Hamaturie ¹	keine Angaben	8% allgemein früh	2,5% im allge- meinen früh
Anurie mit Azo- tämie ²	keine Angaben	0,3% 10 Tag	0,7% im allge- meinen 10 Tag
Hyperleukozytose ¹	gewöhnlich bei akuter hämo- lytischer Anämie	gewöhnlich bei akuter Häm- olytischer Anämie	keine Angaben

¹ Besser Absetzen des Mittels und Flüssigkeitszufuhr vermehren

² Unbedingtes Absetzen und Flüssigkeitszufuhr

Reaktion	Sulfanilamid	Sulfapyridin	Sulfathiazol
Episkleritis konjunktivale Injektion ¹	keine Angaben	keine Angaben	4 % 5—9 Tag mit Erythrem und Fieber
Purpura haemorrhagica ¹	nicht gesehen aber berichtet	nicht gesehen aber berichtet	keine Angaben
Hör- und Sehstörungen ¹	selten	selten	keine Angaben
Gelbsucht ¹	mit hämolytischer Anämie oder Hepatitis berichtet	mit hämolytischer Anämie oder Hepatitis keine Angaben	keine Angaben berichtet mit Fieber usw
Gelenk- beschwerden ¹	selten	keine Angaben	keine Angaben
Stomatitis ¹	Blutungen selten Diarrhoe unge- wöhnlich	selten	keine Angaben
Magen Darm- störungen ¹			

Granulopenie um eine von vornherein bestehende Überempfindlichkeit gegen das Mittel

Störungen seitens des Nervensystems können sich bemerkbar machen in Form von Schwindel Kopfschmerzen leichter Depression — alles Erscheinungen die frühzeitig schon auftreten Neuritische Beschwerden sind heutzutage bei vorsichtigem Gebrauch, vor allem in Form von Stößen selten geworden unter Ultronverabreichung hat früher die Neuritis eine wichtige Rolle gespielt Nach SP habe ich selbst nur einmal eine doppelseitige Fazialislähmung gesehen die aber wohl sicher als Folge der Infektion, nämlich einer schweren Pneumonie zu erklären war und rasch ausheilte Schöber und Tappeiner berichten neuritische Beschwerden in beiden Peronei bei einem Go Patienten im 2. Stoß der SP Behandlung (3mal täglich 3 Tabletten) völlige Heilung innerhalb 8 Tagen Fisher und Gilmour sowie Plugge haben ernstere Störungen, nämlich Enzephalomyelitis sowie Neuromyelitis mitgeteilt doch hatten die betreffenden Kranken neben SP gleichzeitig auch Serum erhalten Die einzelnen Berichte über Psychosen nach SA Behandlung lassen nicht immer erkennen, ob nicht vielleicht die Grundkrankheit Ursache der psychischen Veränderungen gewesen ist Depressionen auch nach länger dauernder Behandlung mit Prontosil Albucid oder SP habe ich selbst niemals gesehen

¹ Besser Absetzen des Mittels und Flüssigkeitszufuhr vermehren.

Toxische Erscheinungen bei Erwachsenen,
und zwar 1000 mit Sulfanilamid 297 mit Sulfapyridin und 271 mit Sulfathiazol
im Krankenhaus behandelten

Aus Long et al J amer med Assoc 115 364 (1940)

Reaktion	Sulfanilamid	Sulfapyridin*	Sulfathiazol
Nausea, Erbrechen	ziemlich häufig	häufig	ungewöhnlich
Schwindel	gewöhnlich	gewöhnlich	ungewöhnlich
Psychosen ¹	0,6%, frühzeitig	0,3%, frühzeitig	noch keine An- gaben
Neuritis ²	sehr selten	keine Angaben	keine Angaben
Zyanose	recht gewöhnlich früh und spät	schwach gewöhnl früh und spät	ungewöhnlich
Azidose ¹	1,9% zu jeder Zeit	keine Angaben	keine Angaben
Fieber ¹	10% gewöhnlich am 5—10 Tag bis zum 30	4% Zeitpunkt wie bei Sulfanilamid	10% gewöhnlich 5—9 Tag
Exanthem ¹	19% jede Form, Zeit wie oben	2% Zeitpunkt wie Sulfanilamid	5% gewöhnlich nodöse Form, 5 bis 9 Tag
Hepatitis ²	0,6% früh und spät	nicht beobachtet aber berichtet	keine Angaben
Leukopenie mit Granulozyto- penie ²	0,8% früh und spät	0,6% früh und spät	1,6% früh und spät
Akute Agranulo- zytose ¹	0,1% vom 14 bis 40 Tag gewöhnl 17—25 Tag	0,3% Auftreten wie bei Sulfanil- amid	keine Angaben
Mäßige hämo- lytische Anämie	3% früh und spät	selten	keine Angaben
Akute hämo- lytische Anämie ²	18% 1—5 Tag	0,6% 1—5 Tag	keine Angaben
Hämaturie ¹	keine Angaben	8% allgemein früh	25% im allge- meinen früh
Anurie mit Azo- tämie ²	keine Angaben	0,3% 10 Tag	0,7% im allge- meinen 10 Tag
Hyperleukozytose	gewöhnlich bei akuter hämo- lytischer Anämie	gewöhnlich bei akuter hämo- lytischer Anämie	keine Angaben

¹ Besser Absetzen des Mittels und Flüssigkeitszufuhr vermehren

² Unbedingtes Absetzen und Flüssigkeitszufuhr

Nekrosen nach Eubasinjektionen beschrieb Arnoeth

Weitere Beobachtungen über Nekrosen bei intramuskulärer Eubasinjektion sind von Schamoni, von Reiles u. a. mitgeteilt worden. Überwiegend handelte es sich wieder um weibliche Kranke, bei denen bestimmt die Einspritzung vielfach nicht tief genug in die Muskulatur erfolgte. In einem Fall kam es auch nach Cibazol Injektion zu einer solchen Nekrose, welche 3 Monate zur Heilung erforderte, ebenso in 3 weiteren Fällen von Nölle (Bielefeld). Es handelt sich bei allen diesen Nekrosen um Kranke teils mit Pneumonie teils mit Meningitis. Jorgensen, Coffelt und Welch raten von der intramuskulären SP Injektion wegen der Gefahr einer Muskelschädigung besonders bei Kindern ab.

Durch Einwirkung der SA auf das Blut kann es zu einer mehr oder weniger ausgesprochenen *Zyanose* kommen. Diese Erscheinung wurde früher, solange große Dosen von PA verabreicht wurden, recht häufig gesehen. Jetzt ist sie besonders bei SP und STh ebenso wie bei Albucid nur noch ganz selten nachzuweisen. Bei der richtigen toxischen Zyanose handelt es sich im wesentlichen um Bildung von Methämoglobin, nach Heubner vielfach auch um Ansammlung eines nicht mehr reversiblen Oxydationsproduktes des Hämoglobins, nämlich Verdohämochromogen. In einzelnen Fällen kann es dabei zum Auftreten der sog. Heinz'schen Körperchen (Blau oder Innenkörperchen) kommen, auf deren diagnostische und prognostische Bedeutung Moeschlin hinwies. Auch Döring (Kiel) konnte kürzlich bei zwei Fällen von starker Zyanose infolge Methämoglobinbildung ihr Auftreten bestätigen. Bei STh Therapie wurden sie bisher nicht gefunden.

Bei schwereren Graden von Methämoglobinzyanose kann dieselbe durch Injektion von Methylenblau (1%ige Lösung 10 ccm) noch wirksamer durch Bluttransfusion bekämpft werden.

Nach Frisk (Stockholm) befindet sich Sulfanilamid in den roten Blutkörperchen in höherer Konzentration als im Plasma, vor allem in gebundener Form. SP dagegen im Plasma in höherer Konzentration als in den Erythrozyten, STh ist ähnlich wie SP, aber etwas ungleich im Blut verteilt. Möglicherweise ergibt die verschiedene Konzentration der SA Verbindungen in den Erythrozyten die Erklärung für den verschiedenen Grad der Zyanose bei den einzelnen Mitteln.

Hedwig v. Restorff (Berlin) studierte die Blutfarbstoffveränderungen an Ratten, die mit *Prontosil rubrum* bzw. PA gefüttert waren, spektroskopisch. Das Auftreten von Met Hb und Verdohämochromogen zeigte keine Gesetzmäßigkeit und keine direkte Beziehung zum Auftreten der Zyanose.

Vielfach wurde angenommen, daß durch Sulfonamide eine *Herabsetzung der Hohenfestigkeit von Fliegern* eintrete. Mackie hatte berichtet, daß ein Pilot, der kurz vor dem Flug eine volle Dosis PA

Von Kruijk wurde eine Peronauslähmung bei einem 3jährigen Kind mit Meningokokkenmeningitis nach einem SP Stoß von 12,5 g innerhalb von 5 Tagen mitgeteilt

Daß nach intralumbaler Anwendung von Sulfapyridin schwere Lähmungen der unteren Extremitäten mit Blasen und Mastdarm lähmung, die sich zum Teil nicht mehr zurückbildeten, beobachtet wurden, ist oben schon im Kapitel Meningokokkeninfektionen erwähnt. Solche traurigen Fälle sind von Boudet und Mitarbeitern, von Fort und Igert, von Luigi, in Deutschland von Nedelmann und Schäfer, Magerl, Arit u. a. mitgeteilt worden. Jedenfalls ist intralumbale Verabreichung von Eubasin (SP) und STh dringend zu widerraten, aber auch bei den übrigen SA Derivaten, wie Prontosil und Albucid, ist Vorsicht geboten.

Nach Saeker ist intralumbale Injektion konzentrierter SA Lösung nicht ungefährlich. Die Verträglichkeitsgrenze für 1 l Injektionen liegt

für Sulfapyridin		bei etwa 0,03 %
"	natium (Eubasin sol)	" " 0,1 %
"	Prontosil sol	" " 0,5 %
"	Sulfathiazol	" " 3,0 %
"	Tibatin	" " 3,0 %
"	Albucid	" " 5,0 %

Dies sind Durchschnittswerte für einmalige Injektion von 10 ccm bei rasch folgenden 1 l Injektionen. Müßte die Hälfte der maximalen Konzentrationen angewendet werden. Es ist aber sehr fraglich, ob 1 l Injektionen von SA überhaupt notwendig sind. Dies wird von Saeker durchweg bestritten. Man erziele damit nur eine beschränkte Steigerung der antibakteriellen SA Wirkung und zwar nicht im gesamten Liquor sondern nur im Spinalkanal und an der Hirnbasis. Der meningeale Infektionsherd und die Infektionskrankheit werden auf diesem Wege nicht ausreichend beeinflußt. Deshalb ist die perorale bzw. parenterale SA Behandlung für die Heilung der Meningitis ausschlaggebend und die Methode der Wahl.

Nach Vonkennel (Kiel) ist die intralumbale Behandlung einer Meningitis „vom chemisch physiologischen, pathologisch anatomischen und klinisch therapeutischen Standpunkt aus abzulehnen“.

Ein Hautausschlag masern oder scharlachähnlich, kann zwischen dem 5. und 11. Krankheitstag auftreten. Bei STh sind solche Ausschläge, oft in Form eines Erythema nodosum, besonders häufig und nach Brunner neben Fieber stets von einer Episkleritis mit geringgradiger Konjunktivitis begleitet. Er sah in etwa 10 % diese Trias von Arzneifieber, Exanthem und Episkleritis.

Manchmal scheint bei dem Arzneiausschlag die Photosensibilisierung der Haut eine Rolle zu spielen. Grave, Rochell u. a. sahen solche Erscheinungen nach Ulron, Hallam nach SP Verabreichung. Als sensibilisierende Substanz ist gelegentlich Koproporphyrin nachgewiesen worden. Es wird deshalb während der SA Behandlung vor stärkerer Sonnen- oder Ultraviolettbestrahlung gewarnt.

Wiederholte Kontrolle des Blutbildes kann vor Überraschungen sichern. Insgesamt mögen jetzt etwa 60 Fälle von Agranulozytose vor allem nach S.P., in jüngster Zeit aber auch nach S.Th. (Kennedy und Finland) veröffentlicht sein, von welchen etwa $\frac{2}{3}$ tödlich verliefen.

Ringel (Wien) hat einen Fall von Agranulozytose mit tödlichem Ausgang berichtet, bei welchem nach 7 i. m. Injektionen von je 5 ccm *Prontosil* die Zahl der Leukozyten auf 1800 die der Erythrozyten auf 1760000 absank. Als erster hat Borst 1937 einen Fall beschrieben, der mit 960 Leukozyten, von denen 1% Poly 12% Mono und 87% Lympho waren, zum Exitus kam. Möglicherweise handelt es sich in diesen Fällen um gesteigerten Zerfall der Granulozyten infolge Anregung der Phagozytose durch das *Prontosil*, wahrscheinlicher aber um eine besondere individuelle Überempfindlichkeit gegen derartige Präparate, die man nie voraussehen kann.

Andererseits aber steht außer Frage, daß schwere Fälle von Agranulozytose, wenn sie durch Streptokokken bedingt waren gerade durch *Prontosil*-Darreichung geheilt werden konnten. So berichtet z. B. Mendes de Leon von 2 Patientinnen mit echter Agranulozytose, die durch *Prontosil* gerettet werden konnten, nachdem alle anderen Maßnahmen, u. a. auch Pentnukleotide und Leberextrakt versagt hatten.

Eine 54-jährige Patientin bekam als ultima ratio zunächst 10 ccm und nach 3 Stunden nochmals 20 ccm der 2,5%-igen *Prontosil* lösliche Lösung intramuskulär, worauf in ganz kurzer Zeit (4 Stunden) eine erstaunliche Besserung des Zustandes und ein Leukozytenanstieg von 600 auf 2100 eintrat. Nach 4 Tagen nachdem nochmals 1 mal 20 und 1 mal 10 ccm *Prontosil* lösliche angewandt worden waren, bestand Fieberfreiheit, und die großen nekrotischen Rachen-Nasen Ulcera waren in voller Heilung begriffen. — Die andere 49-jährige Frau mit einer Agranulozytose erhielt bei hohem wechselndem Fieber 2 mal 20 ccm 2,5%-iges *Prontosil* intramuskulär und hypertosische Glykoselösung intravenös, am nächsten Tag waren die Leukozyten von 1900 auf 3800 angestiegen, 3 Tage später auf 6000 und nach 2 weiteren Tagen auf 9600, auch war ein Thrombozytenanstieg zu beobachten. Am Tage nach der *Prontosil*-Anwendung war und blieb das Fieber verschwunden. Mendes de Leon ist überzeugt, daß dem *Prontosil* die Rettung zuzuschreiben ist.

Auch Ives berichtete über die Heilung einer Agranulozytose durch *Prontosil*.

Nach Feststellung einer hämolytischen Streptokokkenangina und Agranulozytose bei einem 52-jährigen Manne, der keinerlei Amidopyrin oder überhaupt Pyrazolon-haltige Mittel zu sich genommen hatte, wurde bei bereits sehr bedenklichem Zustande folgende „spezifische“ Behandlung durchgeführt:

1. *Prontosil* lösliche intramuskulär alle 4 Stunden 5 ccm (5 mal in 24 Stunden).
2. P.A. 1 g in wässriger Suspension durch Nasentubus 4 mal alle 24 Stunden.
3. Pentnukleotide täglich 10 ccm intramuskulär.
4. Leberextrakt (konzentriert) alle 2 Tage 2 mal 3 ccm intramuskulär, außerdem Halspülungen mit warmen KMnO_4 - und Na-Perborat-Lösungen, ferner Glykose intravenös, Strychnin, Arsenat, Ephedrin usw. Nach 2–3 Tagen erschienen wieder Granulozyten im Blut, nach 4 Tagen verschwand das Fieber. Nach 17 Tagen zeigte sich auch im Halse eine entscheidende Wendung zum Besseren. 5 Tage nach Beginn der

nahm, in einer Höhe von 13000 Fuß (3900 m) Zeichen von Sauerstoffmangel aufwies und vermutete als Ursache eine Idiosynkrasie mit Bildung von reichlich Met- oder Sulfmethämoglobin, so daß dadurch die Sauerstoffbindung des Blutes herabgesetzt wird. Emerson und van Liere prüften in ausgedehnten Mausexperimenten die Frage nach und erhielten keinerlei Unterschied zwischen den Kontrolltieren und den mit P A oder S P Vorbehandelten. Es stieg auch weder der Stoffwechsel, noch war ein erhöhter O-Bedarf bei so vorbehandelten Leuten nachzuweisen. Die von Rook ausgesprochene Befürchtung, daß S A behandelte Kranke ein genaues Urteil über Orientierung und Geschwindigkeit verlieren, muß also durch experimentelles Studium bei Menschen erst noch bestätigt werden. Dabei darf natürlich auch die Einwirkung der Grundkrankheit, gegen welche S A verordnet wurde, nicht außer acht gelassen werden. In größeren Versuchsreihen haben Meister und Hestermann die Angaben der amerikanischen Literatur über Herabsetzung der Höhenfestigkeit nach S A nachgeprüft. Sie konnten keine oder nur geringfügige Höhenverluste feststellen und zwar ohne Beziehung zum Auftreten von Zyano e, ebensowenig Leistungsänderungen.

Während Leukopenie mit Verringerung der Granulozyten sowohl früh wie spät nach S A Verabreichung in jeder Form auftreten kann, kommt es zu richtiger Agranulozytose meist erst spät, am 20. Tag und später, vor allem nach großen verteilten Dosen von S P. Ich selbst habe nur ein einziges Mal bei einer S P behandelten Pneumonie eine solche Agranulozytose beobachtet.

Der 59-jährige Kranke wurde mit einer Pleuritis exsudativa rechts unten aufgenommen. In der Annahme, daß eine Pneumonie gleichzeitig bestehe, erhielt er 20 g Eubasinum und da wieder Temperatur auftrat, auch das Röntgenbild eine Restinfiltration rechts unten zeigte, nochmals 22 g Eubasinum. Daraufhin Fieberabfall für 8 Tage. Dann nochmals Fieberanstieg und wiederum 10 g Eubasinum in 3 Tagen. Die Temperatur blieb unbeeinflusst, die Leukozytenzahl fiel auf 800 mit fast völligem Fehlen der Granulozyten. Gleichzeitig traten Nekrosen an den Tonsillen auf. Sofortiges Absetzen des Eubasinum. Nukleotrat 2 mal 20 ccm täglich und Bluttransfusion brachten vorübergehende Besserung, doch erfolgte nach einigen Tagen unter den Erscheinungen einer Lungenembolie und eines Lungeninfarktes der Tod. Die Sektion ergab Agranulozytose (ulzeröse und gangränöse Entzündung der Gaumenmandeln), frische embolische Verstopfung des Hauptstammes der rechten Lungenunterlappenarterie, eine große ganz frische hamorrhagische Infarkt im rechten Unterlappen, eitrige karnifizierte pneumonische Herde in den basalen Abschnitten des rechten Unterlappens, ausgedehnte alte flächenhafte Pleuraverwachsungen über der ganzen rechten Lunge, besonders über dem Unterlappen.

Im Anfang der Krankenhausbehandlung hatte Patient einige Male Adalin-tabletten bzw. Gelonida antineuralgica erhalten. Später gab er an, daß er von den insgesamt 52 g Eubasinum, die auf der Kurve verzeichnet waren, lange nicht alles geschluckt habe. Gleichwohl wird man die Agranulozytose mit der Verabreichung des Mittels wohl in Verbindung bringen müssen, wenn auch wie erwähnt, der Tod durch Lungenembolie und Infarkt erfolgte.

Leberschädigung ist im allgemeinen selten und vielfach mehr die Folge der Infektion als der S.A. Verwendung. In einzelnen Fällen scheint es sich weniger um Überdosierung als um eine spezielle Organüberempfindlichkeit zu handeln (Greiner). Ganz selten nur sind schwere Leberschädigungen zu beobachten (akute toxische Lebernekrose nach Sulfanilamid (Russell), tödliche akute gelbe Leberatrophie (Cline). Bei der bilären Pneumonie darf der Ikterus bzw. die Furcht vor Leberschädigung durch S.P. nicht von dessen Verabreichung abhalten. Noch kürzlich hat Bürger seine Beobachtungen mitgeteilt, wonach 9 Fälle schwerster bilärer Pneumonie ihr Leben nur der konsequenten Durchführung der S.P. Behandlung verdankten.

Selbstverständlich muß in solchen Fällen durch Insulin Traubenzucker eine weitere Leberschädigung möglichst verhindert werden.

Einmal sah ich bei einem jungen Mädchen nach erfolgreicher Behandlung einer zentralen Pneumonie mit insgesamt 25 g Eubasin 4 Tage nach Aussetzen des Mittels Ikterus auftreten ohne sonstige Beschwerden mit 2,5 mg% im Blut. Rasche Heilung.

Ganz selten scheint auch einmal nach Albucid Ikterus beobachtet zu sein. Fluch und Leitinger (Graz) sahen schweren extrahepatischen Ikterus bei 2 jungen Frauen im 6. und 7. Monat, welche wegen akuter fieberhafter Zystopyelitis eine Albucid-Mancitropkur (vier Tage 3mal 3 Tabletten Albucid) gemacht hatten.

Schreus und Mitarbeiter untersuchten mittels Leberfunktionsprüfungen, ob Prontosil und Albucid von Menschen die körperlichen Anstrengungen ausgesetzt sind, getragen wird. Es ergab sich kein wesentlicher Befund, der für Leberstörung hätte sprechen können. Nur der Bilirubinspiegel war 4mal (unter 69 Bestimmungen) etwas zu hoch und einmal die Takata-Ara-Reaktion positiv.

Gelbfärbung der Haut und der Skleren wird nach Anwendung der verschiedensten Sulfonamide mitunter beobachtet. Eine gelbrotschliche Färbung von Haut und Schleimhäuten sieht man gelegentlich bei der Behandlung mit Prontosil rubrum. Ein echter hepatogener Ikterus als Folge parenchymatöser Leberschädigung ist sehr selten und entwickelt sich nur nach längerer Verabfolgung von S.A. in größeren Dosen (Forst). Und schließlich kann ein Ikterus der Ausdruck einer akuten hämolytischen Anämie sein, die nach amerikanischen Statistiken 3% der Erwachsenen und 9% der Kinder befallt. Stets schon am 2. oder 3. Tag nach Beginn der S.A. Therapie auftritt und nach Absetzen des Mittels sofort verschwindet. Es liegt hier wohl eine besondere Idiosynkrasie gegenüber den S.A. vor.

Direkte Schädigung des Nierenparenchyms wie sie z. B. Enger nach Neo-Uliron und S.P. (20 g) beschrieben ist, sehr selten dagegen.

Sulfamidbehandlung stieg die Temperatur wieder an und es entstand eine Leukozytose die Leukozyten wiesen jedoch ausgesprochen toxische Degenerationsformen auf (Blutkulturen ergaben noch hämolytische Streptokokken). Es wurde eine Bluttransfusion vorgenommen 12 Tage nach Beginn der Therapie mußte ein retropharyngealer Abszeß eröffnet werden. Tags darauf konnte der Patient wieder schlucken. Das Fieber verschwand. Die Frontosil lösliche Injektionen wurden auf 1 mal täglich dann auf 3 jeden 1 Tag ebenso die Pent-nukleotide und Leberextraktbehandlung herabgesetzt. Die Besserung schritt fort und auch dieser Patient wurde schließlich gesund entlassen.

Leukopenie an sich ist keine Gegenindikation, etwa eine akute lobare Pneumonie mit SP zu behandeln, im Gegenteil ist diese Therapie bei schweren Fällen direkt indiziert. Friedberg (New York) hat dies erst kürzlich bei 2 Fällen eindrucksvoll bewiesen.

Zwei Kranke mit akuter lobärer Pneumonie (40 jähriger Neger und 66 jähriger Mann aus Portorico) zeigten schwere Leukopenie mit weniger als 700 resp. 2000 Leukozyten. Beide hatten Verdichtungen in mehreren Lappen intensive Bakteriämie der klinische Zustand war verzweifelt trotz hoher Dosen von typenspezifischem Antipneumokokkenserum. Nach Verabreichung von SP (im ersten Fall neben Bluttransfusion) erfolgte prompte Besserung und Anstieg der Leukozyten im ersten Fall bis auf 58000. Der zweite Kranke hatte zunächst STh ohne Wirkung bekommen. Beide Kranke verließen geheilt das Hospital — In diesen beiden Fällen muß die Leukopenie sicher als Folge der Pneumokokkeninfektion angesehen werden.

Leichte Anämien sind vor allem nach PA in großen Dosen nicht ganz selten und erfordern zunächst keine Einstellung der Behandlung, bei akuten hämolytischen Anämien, besonders des Kindesalters, sollte aber sofort ausgesetzt werden.

Die eigenartige Beobachtung von Scott und Meerapfel über Zwischenfälle bei Bluttransfusionen an Kranken die vorher SA erhalten hatten, konnte Dibold nicht bestätigen. Es sollte unter dem Einfluß von SA das Serum sowohl die eigenen als auch die Erythrozyten der homologen Blutgruppe agglutinieren. Auch Schonbauer (Wien) berichtet, daß 10 Fälle von Sepsis, von denen 9 mit Pronto-sil, einer mit Ultron vorbehandelt waren bei der Bluttransfusion 2—25 Tage später keinen nachteiligen Einfluß (Krampfanfälle, Fieber oder Agglutination bei Auswertung der Blutgruppe) zeigten. Ebenso Wezel sowie Hullstrung.

Von Nebenerscheinungen am Auge wurden bei STh Konjunktivitis und Episkleritis in etwa 4% aller Fälle beobachtet. Groenouw und Severin (Breslau) sahen eine akute 5 Tage dauernde Myopie bei einem 41 jährigen Mann nach Verbrauch von 39 Tabletten Albucid innerhalb von 4 1/2 Tagen, Patient hatte diese wegen — un begründeten — Verdachts auf Gonorrhoe eingenommen. Vielleicht handelt es sich um eine Allergie der Linse gegen den SA Körper, wie das auch Mattson für seine 2 Fälle annimmt.

Weitere Mitteilungen über Beobachtungen einer transitorischen Myopie nach SA Verabreichungen finden sich bei Gilbert.

Leberschädigung ist im allgemeinen selten und vielfach mehr die Folge der Infektion als der S A Verwendung. In einzelnen Fällen scheint es sich weniger um Überdosierung als um eine spezielle Organüberempfindlichkeit zu handeln (Greiner). Ganz selten nur sind schwere Leberschädigungen zu beobachten: akute toxische Lebernekrose nach Sulfanilamid (Russell), tödliche akute gelbe Leberatrophie (Glinc). Bei der bilären Pneumonie darf der Ikterus bzw. die Furcht vor Leberschädigung durch S P nicht von dessen Verabreichung abhalten. Noch kürzlich hat Bürger seine Beobachtungen mitgeteilt, wonach 9 Fälle schwerster bilärer Pneumonie ihr Leben nur der konsequenten Durchführung der S P Behandlung verdankten.

Selbstverständlich muß in solchen Fällen durch Insulin Traubenzucker eine weitere Leberschädigung möglichst verhindert werden.

Einmal sah ich bei einem jungen Mädchen nach erfolgreicher Behandlung einer zentralen Pneumonie mit insgesamt 20 g Eubasin 2 Tage nach Aussetzen des Mittels Ikterus auftreten ohne sonstige Beschwerden mit 25 mg% im Blut. Rasche Heilung.

Ganz selten scheint auch einmal nach Albucid Ikterus beobachtet zu sein. Fluch und Leitinger (Graz) sahen schweren extrahepatischen Ikterus bei 2 jungen Frauen im 6 und 7 Monat, welche wegen akuter fieberhafter Zystopyelitis eine Albucid-Mancettropkur (vier Tage 3mal 3 Tabletten Albucid) gemacht hatten.

Schreus und Mitarbeiter untersuchten mittels Leberfunktionsprüfungen, ob Prontoal und Albucid von Menschen die körperlichen Anstrengungen ausgesetzt sind, vertragen wird. Es ergab sich kein wesentlicher Befund, der für Leberstörung hätte sprechen können; nur der Bilirubinspiegel war 4mal (unter 69 Bestimmungen) etwas zu hoch und einmal die Taktil-Ära-Reaktion positiv.

Gelbfärbung der Haut und der Skleren wird nach Anwendung der verschiedensten Sulfonamide mitunter beobachtet. Eine gelbrothliche Färbung von Haut und Schleimhäuten sieht man gelegentlich bei der Behandlung mit Prontoal rubrum. Ein echter hepatogener Ikterus als Folge parenchymatöser Leberschädigung ist sehr selten und entwickelt sich nur nach längerer Verabfolgung von S A in größeren Dosen (Forst). Und schließlich kann ein Ikterus der Ausdruck einer akuten hämolytischen Anämie sein, die nach amerikanischen Statistiken 3% der Erwachsenen und 9% der Kinder befällt, stets schon im 2. oder 3. Tag nach Beginn der S A Therapie auftritt und nach Absetzen des Mittels sofort verschwindet. Es liegt hier wohl eine besondere Idiosynkrasie gegenüber den S A vor.

Direkte Schädigung des Nierenparenchyms wie sie z. B. Enger nach Neo Ultron und S P (20 g) beschrieb, ist sehr selten, dagegen

kommt es, besonders nach SP neuerdings auch nach STh nicht ganz selten zur mikroskopischen oder makroskopischen Hämaturie. Dieselbe ist wohl meist bedingt durch Ablagerung von SP oder STh Azetyl Kristallen, die gelegentlich als größere Konkreme Nierenbecken und Ureteren verstopfen können. Sekula untersuchte eine Reihe von Sulfonamiden auf ihre Rückresorption in den Nierenkanälchen und fand dabei einen bemerkenswerten Unterschied der nicht acetylierten und acetylierten Verbindungen in dem Sinne daß z B beim Albucid die freie Verbindung durchschnittlich zu 50% rückresorbiert wurde, während die acetylierte Form keine Rückresorption erkennen ließ. Ebenso zeigte das Acetylprodukt des SP keine Rückresorption, wodurch bei SP — namentlich bei Nierenkranken — die Gefahr der Kumulation zustande kommt. Satorius sah eine Anurie nach 8g SP, bei der Heilung nach Ureterenkatheterismus erfolgte. Sadusk beobachtete 2 Fälle von Anurien nach SP. Hämaturien und Anurien nach SP sind ferner beschrieben worden von Carroll, Shea und Pike, Tsao McCracken und Mitarbeitern, Sadusk, Fenn und Le Roy, Hulst und Cornelis u a. Durch reichliche Zufuhr von Flüssigkeit und Alkali lassen sich diese Kristalle bzw Konkreme meist unschwer beseitigen. In einzelnen Fällen aber kann es dadurch zu bedrohlicher Anurie, Azotämie und Uramie kommen, so daß chirurgische Eingriffe notwendig werden. Diese Konkreme sind röntgenologisch nicht nachweisbar. Es scheint, daß im fernen Osten solche Hämaturien häufiger sind als bei uns. Ich selbst sah nur einmal bei einem wegen Meningokokkenmeningitis mit SP behandelten Knaben eine massive Hämaturie, der Urin enthielt die charakteristischen tyrosinhaltigen büschelförmigen Kristalle von Azetyl SP nach einigen Tagen Rückgang und Heilung.

In einigen Arbeiten sind diese Nierenschädigungen auch nach STh beschrieben worden. Long, Haviland und Bliss sahen bei 0,7% von 1291 Patienten eine Anurie nach STh. Garvin fand sie in 14,8% der mit STh und bei 10,7 der mit SP wegen Pneumonie behandelten Kranken. Pepper und Ham weisen darauf hin, daß bei SP die Azetylkristalle hauptsächlich im Nierenbecken und Ureter, bei STh mehr in den Nierentubuli ausfallen.

Eine langdauernde Nierenschädigung nach SP Anwendung teilten Enger und Wendel (Berlin) mit. Der betreffende Kranke war an einer leichten Angina erkrankt und erhielt 3 Tage lang je 3mal 2 Tabletten Eubasinum per os. Unter kolikartigen Schmerzen in der Nierengegend beiderseits wird nur noch eine ganz geringe Menge Urin von dunkelbraun roter Farbe entleert. Blutdruck nicht erhöht, keine Ödeme. Die Hämaturie hält über 2 Monate an und wird von den Autoren auf eine nachhaltige Schädigung der kleinen Nierengefäße, die Einschränkung des Konzentrationvermögens auf nach

haltige Beeinträchtigung der Tubulusepithelien zurückgeführt. Sie nehmen für ihren Fall also nicht eine mechanische Schädigung durch Kristalle von azetiviertem SP an sondern eine richtige Parenchym schädigung. Im Vordergrund der Behandlung stand die Behebung der akuten Anurie. Nierenschädigungen nach Verabreichung von Sulfapyrimidin (Sulfadiazin) sind aus Amerika berichtet. Keitzer und Campbell beschrieben 11 Fälle, von denen 4 eine Uretheren katheterbehandlung erforderten. Verfasser raten bei Sulfapyrimidinbehandlung die tägliche Harnmenge nicht unter 1500 ccm sinken zu lassen.

Nierenkomplikationen nach Verabreichung von Sulfapyrimidin sowie Anurie mit tödlichem Ausgang nach Verabreichung von 50 g sind von Bradford und Shaffer sowie Hellwig und Reed mit geteilt worden.

Durch SP Behandlung kann — nach meiner Erfahrung besonders bei liegenden Kranken — eine positive Diazoreaktion im Harn vor getäuscht werden. Geier stellte bei allen mit SP behandelten Kranken (Pneumonie Bronchopneumonie Pleuritis Sepsis Gonorrhoe, Influenza u. a.) nachdem vor Gebrauch des Mittels in den darauf untersuchten Fällen die Probe negativ gewesen war während der Medikation und einige Zeit nachher eine positive Diazoreaktion fest.

Bei P.A. Behandelten war dies nicht der Fall. Die Farbe der Reaktion bezeichnet er als etwas mehr violett.

Wie schon oben (§ 293) angeführt ist die Gefahr einer Spermien schädigung durch SA Präparate sehr unwahrscheinlich. Belonoschkin und Hente (Posen) teilten in Übereinstimmung mit Shettles fest daß die von ihnen geprüften SA (Ultron) keinerlei schädigende Wirkung auf die männlichen Keimzellen ausübten. Auch bei Fehlen des schützenden Prostatasekretes wurde keinerlei Beeinträchtigung der Nebenhodenspermien beobachtet.

Eine Beeinflussung der Wassermannschen Reaktion durch Sulfonamidverabreichung ist von G. Schmidt (Danzig) diskutiert worden. Eine starke Abschwächung der Pirquetschen Reaktion bei gleichzeitiger Sulfonamidverabreichung stellte Patrizi fest. Patrizi berichtet daß die orale Darreichung eines SA Präparates einen hemmenden Einfluß auf die Pirquet Hautreaktion ausübt.

Da die SA Derivate ähnlich wie Harnstoff oder Äthylalkohol sich durch den ganzen Körper verbreiten und auch in das totale Blut über gehen wäre theoretisch eine Schädigung der Frucht im Mutterleibe möglich (Bruens). In der Praxis ist aber bisher noch in keinem Falle derartiges bekanntgeworden. Philipp (Kiel) sah unter 15 eingehend beobachteten Fällen nur einmal intrauterines Absterben der Frucht. Die betreffende Frau hatte wegen Go. Arthritis 112 g SA haltiger Mittel im 5. und 6. Schwangerschaftsmonat erhalten. Bei einer in

deren Gravidä kam es nach 84 g Uihron und 42 g Albucid zur Geburt eines gesunden Kindes. Ich selbst sah unter vielen Dutzenden von werdenden Müttern, die wegen Pneumonie oder Pyelitis mit SP, Prontosil oder Albucid behandelt worden waren, niemals einen schädlichen Einfluß auf die Gravidität oder das Kind.

Kayser (Kiel) konnte in ausgedehnten Versuchen weder bei der Mutter noch beim Kind eine schädliche Einwirkung von Sulfonamiden nachweisen. Die SA-Derivate gehen durch die Plazenta in den kindlichen Kreislauf über, der Blutspiegel des Kindes liegt unter dem der Mutter, die Konzentration im Fruchtwasser hängt ab von der Menge fetalen Harns, welcher reichlich SA enthält. PA ebenso Albucid und Eubasinum gehen leicht auf den Foetus über.

Über Schädigung von Kindern durch die Milch von Müttern, die mit Sulfonamiden behandelt wurden, ist bisher wenig bekannt. Säuglinge vertragen die verschiedenen SA-Derivate unverhältnismäßig gut.

Über die Anwendung von Sulfonamiden im Wochenbett hat Föllmer (Kiel-Hassee) bei 7 Wöchnerinnen Versuchsreihen angestellt. Die Betroffenen erhielten während dreier Tage 3mal täglich 2 Tabletten SP (Eubasinum) 3 Stunden nach der letzten SP-Gabe wurde Milch bzw. Blut und Milch entnommen und auf ihren Gehalt an SP untersucht. Es zeigte sich, daß in der Muttermilch das SP etwa in der gleichen Konzentration wie im Serum der Patientinnen auftrat, meist etwa 8 mg%. Die Tagesstrichmenge des Säuglings enthält durchschnittlich etwa 30–40 mg SP, was bei dessen empfindlichem Magen-Darmtraktus immerhin Störungen auslösen kann. Tatsächlich beobachtete Föllmer auch auf seiner Abteilung bei der überwiegenden Mehrzahl der Kinder, deren Mutter SP erhielten, deutliche Verschlechterung des Befindens mit durchfalligen Stühlen und leichtem Wundsein. Nach Absetzen des SP gingen diese Nebenerscheinungen beim Säugling schnell zurück, ohne daß ernstere Schäden auftraten.

Bret sah bei Säuglingen, die durch die Milch der Mutter die Sulfonamide erhielten, keine Schädigungen.

Hernuß (Klagenfurt) weist darauf hin, daß eine Schädigung des Kindes durch Albucidgehalt der Brustmilch nicht zu erwarten ist, da die Kinder noch viel größere Albucidmengen reaktionslos vertragen.

Pohl (Hannover) hebt in einem Übersichtsreferat über die SA in der Gynäkologie und Geburtshilfe besonders hervor, daß die SA-Präparate während der Menses, der Gravidität und während des Wochenbettes nicht nur gut verträglich sind, sondern daß man sie bei Gonorrhoe gerade zu dieser Zeit geben soll, wenn die Erkrankung nicht ausgeheilt ist, weil man damit Aszensionen verhüten kann.

Eine direkte Gegenindikation gegen Verabreichung von S.A Präparaten gibt es überhaupt nicht — höchstens nur die Tatsache, daß ein Kranker früher schon auf S.A Präparate mit besonderen Nebenwirkungen angesprochen hat. Es ist auch unbedenklich z.B. bei der Gonorrhoebehandlung S.A Präparate und gegen die zugleich bestehende Lues daneben Salvaran oder Wismut zu verabreichen. Natürlich sollen während der Behandlung Alkohol und Tabak möglichst vermieden werden, ebenso auch anstrengende körperliche Tätigkeit, allzu starke Besonnung sowie intensive Ultraviolettbestrahlung. Gleichzeitiger Gebrauch von Barbiturverbindungen ist nach King und Moersch in den üblichen Dosen unbedenklich. W. Heubner (Berlin) fand bei Patten eine Kombination auch großer Dosen von S.Th. und Luminal als unbedenklich, so daß gleichzeitige Verwendung beider auch am Krankenbett nicht zu befürchten ist.

Literatur

- Arneth Münch. med. Wschr. 1942 888 und 1093 Referate dazu von Schaumann und Peiles S. 1098
 Arlt Klin. Wschr. 1941 268
 Backhouse Lancet 1939 II 708
 Bauer H. Z. exper. Med. 108 537 (1941)
 Belonoschkin und Hense Zbl. f. Gyn. 66 880 (1942)
 Bennhold in Bennhold, Kyslin, Rusznayk Die Eiweißkörper des Blutplasmas S. 269 Leipzig Steinkopff 1939
 Bickel Schweiz. med. Wschr. 1940 453
 Borst Lancet 1937 I 1519
 Bradford Shaffer Journ. Amer. Med. Assoc. 119 316 (1942)
 Bret Presse méd. 51 36 (1943)
 Brieger Z. chr. f. Kinderh. 64 100 (1943)
 Bruens Münch. med. Wschr. 1940 1213
 Brunner Zbl. Chir. 1941 492
 Budde Med. Welt 1941 38
 Burger Dtsch. med. Wschr. 1941 427
 Carroll, Shea und Pike J. A. M. A. 114 411 (1940)
 Cline J. amer. med. Assoc. 111 2381 (1938)
 Davel South Africa med. Journ. Nr. II 409 (1937)
 Detweiler und Mitarbeiter Arch. int. Med. 65 1144 (1940)
 Dibold Wien klin. Wschr. 1939 1131
 Döring Med. Klin. 1941 304
 Dowling und Abernethy Ann. int. Med. 14 1810 (1941)
 Emerson und van Liere J. Labor. u. clin. Med. 26 479 (1940)
 Enger Dtsch. med. Wschr. 1940 1997 — Münch. med. Wschr. 1942 196
 Enger und Wendel Münch. med. Wschr. 1942 196
 Fisher und Gilmour Lancet 1939 II, 301
 Fluch M. Wien med. Wschr. 1940 952 Klin. Wschr. 1941 217
 Fluch und Lestinger Fortschr. d. Ther. 1942 Nr. 1

- Föllmer Klin Wschr 1941 912*
 Forst Münch med Wschr 1942 337
 Fort und Igert Presse méd 1940 I 693
 Friedberg J amer med Assoc 116 270 (1941)
 Frisk A R Acta med scand (Stockh) 106 404 (1941)
 Gaede Med. Klin 1941 140
 Garvin J amer med Assoc 116 300 (1941)
 Geier O Sv Läkartidsn 1941 661
 Germain und Mitarbeiter Bull Soc méd Hôp Paris, III 56 306 (1940)
 Gigon, A. Schweiz med Wschr 1941 I 142
 Gilbert Med Klin 1943 721
 Grave Med Klin 1939 1078
 Greiner Klin Wschr 1941 97
 Groenouw und Severin Dtsch med Wschr 1941 II 763
 Hallam Brit med J 1939 I 559
 Hegglin Schweiz med Wschr 1940 881
 Hellwig und Reed J A M A 119 561 (1942)
 Hernuß K. Münch med Wschr 1941 I 20
 Heubner W Dtsch med Wschr 1941 II, 1187
 Huber Schweiz med Wschr 1940 II 884
 Hullstrung Jkurse Ärztl Fortbild 1940 4 Heft, 57
 Hulst L A und J Cornelis Nederl Tijdschr Geneesk. 1940 4055
 Janeway J amer med Assoc 116 941 (1941)
 Jorgensen, Coffelt Welch Journ Lab Clin Med 27 712 (1940)
 Jves Ann int Med 12 882 (1938)
 Kayser H W Klin Wschr 1941 I 510
 Keitzer und Campbell J A M A 119 701 (1942)
 Kennedy und Finland J amer med Assoc 116 235 (1941)
 Kimmig I Die Chemotherapie der Kokkenkrankungen mit Sulfonamiden
 Weichardts Erg Hyg etc 24 396—462 (1941)
 King und Moersch J Labor a clin Med 26 793 (1941)
 Kruijk Kinderärztl Paris 1940 Heft 9
 Lebel und Mitarbeiter Acta med scand (Stockh) 105 395 (1940)
 Leuthardt Schweiz med Wschr 1940 880
 Long und Mitarbeiter J amer med Assoc 115 364 (1940)
 Luigi Bull Soc méd Hôp Paris III 56 166 (1940)
 Mackie Brit med J 1939 II 139
 Magerl Klin Wschr 1941 119
 Martini Jkurse Ärztl Fortbild 1941 (Febr)
 Marx H Klin Wschr 1940 II 1007
 Mattson Acta ophthalm (Scand.) 17 314 (1939)
 Meister, W und W Hestermann Verh dtsch Ges inn Med. 1940 347
 Mendes de Leon Nederl Tijdschr Geneesk. 1939 2467
 Miescher Schweiz med Wschr 1943 S 521
 Moeschlin Schweiz med. Wschr 1940 786 972
 Nathanson J amer med Assoc 116 280 (1941)
 Nedelmann und Schäfer Dtsch med Wschr 1940 II 1322
 Nicolai Münch med Wschr 1941 II 784 und 1084

- Pätzold Acta Dermatol Stockholm Vol. 24 S 217
 Pepper und Ham Amer J med Sci 200 784 (1940)
 Philipp Münch med. Wschr 1941 372
 Plügge Dtsch. Z. Nervenheilk 151 900 (1940)
 Plummer und Ensworth J amer med Assoc 113 1847 (1939)
 Pohl Med Klin. 1941 915
 Restorff H v Naunyn Schmiedebergs Arch 196, 10 (1940)
 Ringel Klin Wschr 1941 I S 545
 Rocholl Münch med Wschr 1939 839
 Rook Brit. med J 1939 II 306
 Rowe Ann Surg 107 620 (1938)
 Rudebeck, J Sv Läkartidn 1941 604
 Russell Ann int. Med 14 168 (1940)
 Sadusk Penn. I Roy J A M A 115 1940 H 23
 Saeker, G Münch. med Wschr 1941 938
 Schmidt G Dtsch. med Wschr 1940 210 (Wassermannsche Reaktion)
 Schober und Tappeiner Münch med Wschr 1940 1448
 Schönbauer Wien klin Wschr 1939 1131
 Schönholzer Klin Wschr 1940 I 790
 Schreus H T und R Nürnberger Arch Dermat. 182 64 (1941)
 Scott und Meerapfel Lancet 1939 II S 244
 Sekula Zschr f klin Med 1943 921
 Smith und Mitarbeiter Canad med Assoc J 42 27 (1940)
 Strauß und Finland Am J and Sci 201 730 (1941)
 Strauß und Mitarbeiter Ann int. Med 14 1360 (1941)
 — J clin Invest. 20 189 (1941)
 Tsao McCracken Chen Kuo Dale J A M A 113 1316 (1939)
 Vonkennel Münch med Wschr 1941 1147
 Watson und Spink Arch. int. Med 6. 8 5 (1940)
 Wexel Klin Wschr 1940 573

Nachfolgend seien noch kurz einige Richtlinien für die praktische Verwendung der Chemotherapie zusammengestellt wie sie sich nach meinen Erfahrungen bisher bewährt haben

Als allgemeine Regel gilt: So frühzeitig wie möglich große Dosen in Form von Stößen einige Tage lang verabfolgen! Bleibt die Wirkung aus, so setze man lieber mit dem einen Mittel aus und versuche nach einigen Tagen ein anderes. Nichts ist falscher, als kleine Mengen verzettelt lange Zeit weiter zu geben. Im einzelnen bewährte sich

Bei Streptokokkeninfektion jeder Art (Erysipel, Meningitis, septische Prozesse) Prontosil, Debenal oder Pyrimal per os, bei schweren Infektionen am besten kombiniert mit intraglutäler Injektion von Prontosil solubile, Tibatin 1 v 1 m oder subk. Prophylaktisch bei infizierten Wunden ebenso auch bei Angina, schweren Entzündungen drohender Puerperalsepsis Prontosil, Debenal, Pyrimal oder auch S Th (Eleudron, Cibazol) oder Sulfapyridin (Eubasium) per os. Bei

Wunden P A, S P und S Th als 20% Pulver, Marfanil Prontalbin Puder

Bei *Anerobierinfektion* Marfanil Prontalbin als Puder lokal oder Tabletten per os M P Verbandstoffe

Bei *Staphylokokkeninfektion* S Th, S P, Prontosil, Neo Ulron, Tibatin, Globucid

Bei *Gonokokkeninfektion* Neo Ulron Albucid, S P, S Th (Eleudron, Cibazol), Globucid

Bei *Meningokokkeninfektion* S P, S Th, P A Albucid (i v)

Bei *Pneumokokkeninfektion* ist das S P (Eubasinum) ganz überlegend in seiner Wirkung sowohl bei lobärer wie bei Bronchopneumonie, ebenso auch bei Masern und Grippebronchopneumonie. Auch S Th, Globucid, Debenal, Pyrimal

Bei *Infektionen der Harn und Gallenwege* Prontosil oder Albucid, letzteres auch intravenos. Auch S Th

Bei *Bang Paratyphus* und anderen Infektionen versuche man Prontosil bzw. Ulron C oder Eubasinum, S Th, Tibatin, Debenal, Pyrimal

Bei *Ulcus molle* und *Lymphogranuloma inguinale* Prontosil, Ulron S P, bei *Ulcus molle* auch Prontalbin lokal

Die im Einzelfall notwendigen Dosen sind in den betreffenden Kapiteln angegeben

Die vorstehend gegebene Übersicht über klinische Erfahrungen mit neuen chemotherapeutischen Mitteln kann und will keinerlei Anspruch auf Vollständigkeit in allen Fragen erheben. Ein abgeschlossenes Urteil ist zur Zeit vielfach überhaupt noch nicht möglich. Aber eines ist heute schon sicher: wir haben durch die Sulfonamide endlich Mittel in die Hand bekommen, die mit einer bisher nie gekannten Zuverlässigkeit bestimmte bakterielle, vielleicht auch Virusinfektionen kausal günstig zu beeinflussen, ja, man kann vielleicht sagen: zu heilen vermögen. Für Strepto-, Pneumo-, Gono- und Meningokokken trifft dies jedenfalls jetzt schon in weitem Umfang zu. Enttäuschungen werden auch hier nicht ausbleiben, aber — wenn auch nicht alle Blutentnahme rufen — die Grundlagen einer rationellen Therapie sind gegeben und werden vermutlich in raschem Tempo weiter ausgebaut werden. Grundpfeiler muß dabei immer die Frühdiagnose all dieser Infektionen bleiben, sie allein kann Gewähr für sicheren Erfolg bieten. Hier unermüdlich mitzuhelfen ist für den in Praxis wie im Krankenhaus tätigen Arzt dringliche Pflicht!

Sachverzeichnis zum experimentellen Teil S 1—221 und zur Veterinärmedizin

- Acetylierung der Sulfonamide 136, 137 141
 Acido = nach Sulfonamid (S.A.) Gaben 168
 Actinomycete 91
 Adrenalin, Steigerung der Toxizität nach Sulfonamidgaben 162
 Aerobacter aerogenes, Sulfonamide bei Aerobacter aerogenes Infektionen 170
 Arteriosklerose 170—173, Vgl. auch klinischen Teil 417
 Atkumovko e 91
 Aktivatoren der S.A. Wirkung 102
 Albach 5, 61 150 162 183, 192
 Albumine Bindung der S.A. an Albumine 151
 Alkalität, Einfluß auf die Löslichkeit der Sulfonamide 170 183
 Allergische Reaktionen nach S.A. Gaben 173
 Ammonifikation, Übertritt der S.A. in die Ammonifikation 144
 Amonal 74—76, 83, 174 175
 Anaerobier siehe bei Clostridien
 Anatomische Veränderungen als Ursache der Verzögerung einer S.A. Behandlung
 114 115, 120, 127
 Antisulfonamidfaktoren 116, 190
 „Anti Vitamine“ s. Antisulfonamidfaktoren
 Atmung der Bakterien, Beeinflussung der Bakterienatmung durch S.A. 96, 97
 Atmung, Einfluß der S.A. auf die Atmung 164 165 167
 Ausscheidung der S.A. 100—104 161 164 170 176
 Ausscheidung, der S.A. durch den Harn 137—140 143, 144 149
 Ausscheidung der S.A. durch den Stuhl 143
 Bakteriostatische Wirkung der S.A. 80—91 115
 Bakteriotropine 98
 Bakterienstoffwechsel, Beeinflussung des Bakterien-Stoffwechsels durch S.A. 96
 Bei Infektionen S.A. bei experimentellen Bang Infektionen 180 216, 217
 Bacillus oedematis (Novy) siehe Novy'scher Clostridium
 Bacillus H. solutus 42 43—46, 54
 Bacillus perfringens siehe Fraenkel'scher Clostridium
 Bacillus pertus 162
 Bacillus prodigiosus, Beeinflussung des Bacillus prodigiosus durch S.A. 96
 Bacillus Welchii siehe Fraenkel'scher Clostridium
 Bestimmung der Sulfonamide in Körperflüssigkeiten und Geweben 151—154
 Blutdruck, Einfluß der S.A. auf den Blutdruck 157 164
 Blutbild, Beeinflussung des Blutbildes durch S.A. 170 171
 Blutfarbstoffderivate, Entfaltung von Blutfarbstoffderivaten durch S.A.
 Wirkung 100 101 170 173
 Blutgerinnung, Beeinflussung der Blutgerinnung durch S.A. 173
 Blutharnen nach S.A. Gaben 166
 Blutwerte nach S.A. Gaben 89 90 123, 137—139 143—150 161 166, 170—176
 Blutzellen, Eindringen der S.A. in die Blutzellen 171
 Blutzucker, Einfluß der S.A. auf den Blutzucker 119
 Bruchpneumonievirus 183
 Bräulekrankheit bei Pferden 210 211
 Brucellainfektionen 180 216, 217

Wunden P A, S P und S Th als 20% Pulver, Marfanil Prontalbin Puder

Bei *Anerobierinfektion* Marfanil Prontalbin als Puder lokal oder Tabletten per os M P Verbandstoffe

Bei *Staphylokokkeninfektion* S Th, S P, Prontosil, Neo Uliron, Tibatin, Globucid

Bei *Gonokokkeninfektion* Neo Uliron, Albucid S P, S Th (Eleudron, Cibazol), Globucid

Bei *Meningokokkeninfektion* S P, S Th, P A Albucid (i v)

Bei *Pneumokokkeninfektion* ist das S P (Eubasinum) ganz überragend in seiner Wirkung sowohl bei lobarer wie bei Bronchopneumonie, ebenso auch bei Masern und Grippebronchopneumonie Auch S Th, Globucid, Debenal, Pyrimal

Bei *Infektionen der Harn und Gallenwege* Prontosil oder Albucid, letzteres auch intravenos Auch S Th

Bei *Bang Paratyphus* und *anderen Infektionen* versuche man Prontosil bzw Uliron C oder Eubasinum, S Th Tibatin, Debenal, Pyrimal

Bei *Ulcus molle* und *Lymphogranuloma inguinale* Prontosil Uliron S P, bei *Ulcus molle* auch Prontalbin lokal

Die im Einzelfall notwendigen Dosen sind in den betreffenden Kapiteln angegeben

Die vorstehend gegebene Übersicht über klinische Erfahrungen mit neuen chemotherapeutischen Mitteln kann und will keinerlei Anspruch auf Vollständigkeit in allen Fragen erheben. Ein abgeschlossenes Urteil ist zur Zeit vielfach überhaupt noch nicht möglich. Aber eines ist heute schon sicher: wir haben durch die Sulfonamide endlich Mittel in die Hand bekommen, die mit einer bisher nie gekannten Zuverlässigkeit bestimmte bakterielle, vielleicht auch Virusinfektionen kausal günstig zu beeinflussen, ja man kann vielleicht sagen: zu heilen vermögen. Für Strepto, Pneumo, Gono und Meningokokken trifft dies jedenfalls jetzt schon in weitem Umfang zu. Enttarnungen werden auch hier nicht ausbleiben, aber — wenn auch nicht alle Blutentwürme reifen — die Grundlagen einer rationellen Therapie sind gegeben und werden vermutlich in raschem Tempo weiter ausgebaut werden. Grundpfeiler muß dabei immer die Frühdiagnose all dieser Infektionen bleiben, sie allein kann Gewähr für sicheren Erfolg bieten. Hier unermüdlich mitzuhelfen ist für den in Praxis wie im Krankenhaus tätigen Arzt dringliche Pflicht!

Sachverzeichnis zum experimentellen Teil S 1—221 und zur Veterinärmedizin

- Acetylierung der Sulfonamide 136 137 141
 Acido e nach Sulfonamid (S.A.) Gaben 168
 Actinomyces III
 Adrenalin, Steigerung der Toxizität nach Sulfonamidgaben 162
 Aerobacter aerogenes Sulfonamide bei Aerobacter aerogenes Infektionen 170
 Anämulozytose 170—173. Vgl. auch klinischen Teil S 417
 Aktinomykose 91
 Aktivatoren der S.A. Wirkung 120
 Albucid 5 61 100 162 183, 192
 Albumine Bindung der S.A. an Albumine 101
 Alkalität, Einfluß auf die Löslichkeit der Sulfonamide 176 183
 Allergische Reaktionen nach S.A. Gaben 173
 Ammonifügigkeit, Übertritt der S.A. in die Ammonifügigkeit 144
 Amonal 74—76 83, 174 175
 Anaerobier siehe bei Gasödembazillen
 Anatomische Veränderungen als Ursache der Verager einer S.A. Behandlung
 114, 115 126 177
 Antisulfonamidfaktoren 116 170
 „Anti Vitamine“ u. Antisulfonamidfaktoren
 Atmung der Bakterien Beeinflussung der Bakterienatmung durch S.A. 90 97
 Atmung Einfluß der S.A. auf die Atmung 164 168 169
 Ausscheidung der S.A. 136—154 161 164 170 176
 Ausscheidung der S.A. durch den Harn 137—140 143 140 149
 Ausscheidung der S.A. durch den Stuhl 143
 Bakteriostatische Wirkung der S.A. 80—91 115
 Bakteriotropine 94
 Bakterienstoffwechsel Beeinflussung d. Bakterien Stoffwechsels durch S.A. 90
 Bang Infektionen S.A. bei experimentellen Bang Infektionen 180 186 217
 Bazillus oeliformis (Novy) siehe Novyscher Gasödembazillus
 Bazillus histolyticus 42 43—56 84
 Bazillus pasteurii siehe Fraenkel'scher Gasbazillus
 Bazillus pertussis 187
 Bazillus prodigiosus Beeinflussung des Bazillus prodigiosus durch S.A. 96
 Bazillus Welchii siehe Fraenkel'scher Gasbazillus
 Bestimmung der Sulfonamide in Körperflüssigkeiten und Geweben 151—154
 Blutdruck, Einfluß der S.A. auf den Blutdruck 107 164
 Blutbild, Beeinflussung des Blutbildes durch S.A. 170 171
 Blutfarbstoffderivate Entstehung von Blutfarbstoffderivaten durch S.A.
 Wirkung 100 101 172 173
 Blutgerinnung Beeinflussung der Blutgerinnung durch S.A. 173
 Blutharnen nach S.A. Gaben 166
 Blutwerte nach S.A. Gaben 89 99 100 107—129 140—150 161 166 170—176
 Blutzellen Eindringen der S.A. in die Blutzellen 171
 Blutzucker Einfluß der S.A. auf den Blutzucker 169
 Brucellapneumoniavirus 183
 Brüsseler Krankheit bei Pferden 212 214
 Brucellainfektionen 180 216 217

Wunden P A, S P und S Th als 20% Pulver, Marfanil Prontalbin Puder

Bei *Anerobierinfektion* Marfanil Prontalbin als Puder lokal oder Tabletten per os M P Verbandstoffe

Bei *Staphylokokkeninfektion* S Th, S P, Prontosil, Neo Ulron, Tibatin, Globucid

Bei *Gonokokkeninfektion* Neo Ulron, Albucid, S P, S Th (Eleudron, Cibazol), Globucid

Bei *Meningokokkeninfektion* S P, S Th, P A Albucid (i v)

Bei *Pneumokokkeninfektion* ist das S P (Eubasinum) ganz überlegend in seiner Wirkung sowohl bei lobärer wie bei Bronchopneumonie, ebenso auch bei Masern und Grippebronchopneumonie Auch S Th, Globucid, Debenal, Pyrimal

Bei *Infektionen der Harn- und Gallenwege* Prontosil oder Albucid, letzteres auch intravenös Auch S Th

Bei *Bang Paratyphus* und *anderen Infektionen* versuche man Prontosil bzw. Ulron C oder Eubasinum, S Th Tibatin, Debenal, Pyrimal

Bei *Ulcus molle* und *Lymphogranuloma inguinale* Prontosil, Ulron, S P, bei *Ulcus molle* auch Prontalbin lokal

Die im Einzelfall notwendigen Dosen sind in den betreffenden Kapiteln angegeben

Die vorstehend gegebene Übersicht über klinische Erfahrungen mit neuen chemotherapeutischen Mitteln kann und will keinerlei Anspruch auf Vollständigkeit in allen Fragen erheben. Ein abgeschlossenes Urteil ist zur Zeit vielfach überhaupt noch nicht möglich. Aber eines ist heute schon sicher: wir haben durch die Sulfonamide endlich Mittel in die Hand bekommen, die mit einer bisher nie gekannten Zuverlässigkeit bestimmte bakterielle, vielleicht auch Virusinfektionen kausal günstig zu beeinflussen, ja man kann vielleicht sagen zu heilen vermögen. Für Strepto-, Pneumo-, Gono- und Meningokokken trifft dies jedenfalls jetzt schon in weitem Umfang zu. Enttäuschungen werden auch hier nicht ausbleiben, aber — wenn auch nicht alle Blutentnahme reifen — die Grundlagen einer rationellen Therapie sind gegeben und werden vermutlich in raschem Tempo weiter ausgebaut werden. Grundpfeiler muß dabei immer die Frühdiagnose all dieser Infektionen bleiben, sie allein kann Gewähr für sicheren Erfolg bieten. Hier unermüdlich mitzuhelfen ist für den in Praxis wie im Krankenhaus tätigen Arzt dringliche Pflicht!

- Fibroblasten Einfluß der S A auf Fibroblasten 112 141
 Fieberkur 9°
 Flecktyphus 18,
 Fluoreszenzmikroskopischer Nachweis des Angreifens der S A an den Bakterien 9,
 Fohlenlähme 212 213
 Fraenkelscher Gasbrandbazillus 36—39 53, 57 81 83, 85 9°
 Friedländer Bazillus S A Wirkung bei experimenteller Bazillus Friedländer Infektion 182
 Fruchtwasser Übertritt der S A in das Fruchtwasser 144
 Galle, Ausscheidung der S A in der Galle 143 144
 Gärung Beeinflussung der Gärung durch S A. 97
 Gasödembazillen Direkte Beeinflussung der verschiedenen Gasödembazillen durch Sulfonamide 83—88
 Gasödemwirkung der S A im Tierversuch 96—98, 187
 Gehirn Einfluß der S A auf das Gehirn 112 167 168
 Gehirn S A Gehalt des Gehirns 148—150
 Gelber Galt 214—215
 Gelenkinfektionen b im Pferd 213
 Gewebsextrakte Beeinflussung der S A durch Gewebsextrakte 116
 Gewebskonzentrationen der S A 138—140 148—150
 Gewebskulturen Wirkung der S A auf Gewebskulturen 110—112
 Gigas Bazillus Gigas 5 56 84
 Glaskörper S A Gehalt des Glaskörpers 142
 Glatte Muskulatur Einfluß der S A auf die glatte Muskulatur 157 164
 Globacid 5 27 82 83 85 100 108 907
 Glomerulonephritis 127
 Goldverbindungen Wirkung von Goldverbindungen auf Streptokokken 1 104 108
 Gonokokken 59—63 88 89 187
 Gonorrhoe Schnellheilung 89 92 96 19°—199
 Grippevirus 184
 Grundumsatz Beeinflussung des Grundumsatzes durch S A. 170
 Hämaturie nach S A Verabreichung 166
 Haut, S A Gehalt der Haut 144 149 150
 Hautnekrosen nach S A Gaben 162
 Hefextrakte Beeinflussung der S A durch Hefextrakte 116
 Heinzsche Körperchen 171 172
 Hemmungswirkung der S A auf
 Actinomyceskulturen 91
 Bazillus Histolyticus 84
 Colibazillen 89 95
 Diphtherie Bazillen 90 91
 Enterokokken 91
 Gasbrandbazillen 83—87 9°
 Gonokokken 89 90 99
 Lepra 90
 Meningokokken 89 90
 Paratyphus Bazillen 83
 Pneumokokken 88 89
 Proteus 90
 Ruhrbazillen 89

Campolon 22

- Carboanhydrase Einfluß der S A auf die Carboanhydrase 168 170
 Chemische Zusammensetzung der klinisch gebräuchlichsten S A 3—5, 190—198
 Chinin Beeinflussung der S A Ausscheidung durch Chinin 145
 Cholera S A Wirkung bei experimentellen Cholera Infektionen 182
 Cholinesterase Beeinflussung der Cholinesterase durch S A 97
 Chorioidea S A Gehalt der Chorioidea 142
 Choriomeningitis 184
 Cibazol siehe Sulfathiazol (S Th) (Eleudron) Cibazolpuder 161
 Codein Steigerung der Toxizität des Codein nach S A Gaben 162
 Colibazillen 95
 Coli Infektionen S A bei experimentellen Coli Infektionen 179
 Conjunctiva S A Gehalt der Conjunctiva 142
 Cornea S A Gehalt der Cornea 142
 Cyanose 172—173

Dagénan siehe Sulfapyridin

Debenal siehe Sulfapyrimidin

Degenerationsformen Entstehung von Degenerationsformen von Bakterien unter Sulfonamidwirkung 95 96 109 115

Dehydrogenase Beeinflussung der Dehydrogenase durch S A 96 97

Desinfektionsmittel und S A 93 104 106 110

Desseptyl 100

Detoxin 14 22

Diazoreaktion bei S A Verabreichung 145

Diazotierung der S A 151

Diarrhoe nach S A Darreichung 158

Dickkopf bei Fuchsen 216

Diphtheriebazillen 90

Disulon 90

Dodecanylsulfanilamid 90 184

Dolantin Steigerung der Toxizität des Dolantin durch S A Gaben 169

Dosierungsschema für Sulfonamide 21

Dosierungstabelle der S A 190—207

Druse 18 201 206 208—212

Eisenpigment Beeinflussung des Eisenpigmentgehaltes in Organen durch S A Gaben 167 171

Eitrige Sehnencheidenentzündung beim Pferd 290

Eiweißfällung durch S A 106

Eleudron siehe Sulfathiazol (S Th)

Endocarditis lenta 82 83 92 127

Enterokokken 82 91

Enzymbeeinflussung durch S A 96 118

Erbrechen nach S A Darreichung 157 162

Erdinfektionen von Wunden 51—58

Ernährung Einwirkung der Ernährung auf die S A Verträglichkeit 141

Ester der p Aminobenzoesäure Beeinflussung der S A durch Ester der p Aminobenzoesäure 117

Eubasin siehe Sulfapyridin

Euvernil 150

Exsudate S A Gehalt der Exsudate 141

Fermente Wirkung der Sulfonamide auf Fermente 96 118

Fettgewebe S A Gehalt des Fettgewebes 149, 150

- Lichtschutzwirkung der S A 173
 Linse S A Gehalt der Linse 14
 Liquor Übergang der S A in den Liquor 66, 67 141 14° 147
 Listerella monocytogenes 162
 Lokalanästhetische Einfluß auf S A Wirkung 118 119
 Lokale Sulfonamid-anwendung in der Veterinärmedizin 220
 Lokale Anwendung der S A bei Gasödeminfektionen 43 44 11—17 88 129
 12—20
 Lokale Anwendung der S A bei Streptokokkeninfektionen 11 12 16, 218—220
 Lokale Anwendung der S A bei Staphylokokkeninfektionen 20 218—220
 Lungen S A Gehalt der Lungen 14, 150
 Luesneerkrankheit 218
 Lymphogranuloma inguinale 18, 191
 Magen Wirkung der S A auf den Magen 161 16
 Magenalt, Ausscheidung der S A im Magensaft 143
 Magenwand, S A Gehalt der Magenwand 149 150
 Maltasefieber S A bei experimentellem Maltasefieber 160 217
 Marfanil (= Mevudin) 5 6 21—29 81 84—87 119 121 160, 164 187 190
 Marfanil B 40 51 62 63 67, 84 87 88 141 196
 Marfanil Wirkung bei experimentellen Staphylokokken Infektionen 20
 Marfanil in der Veterinär Medizin 204—206, 219 220
 Marfanil in der Frontalrinne (= M I Index) 12 34 11—17 84—87 100 196
 204—207 218—220
 Mastitis Behandlung der Mastitis mit S A in der Veterinär Medizin 214 216
 Maul und Klauenseuche 184
 Membrandefekte Austreten von Membrandefekten an Faktoren durch S A
 Einwirkung 9
 Meningokokken Infektionen S A Wirkung auf experimentelle Meningokokken
 Infektionen 64—67 188 193 194
 Mevudin Marfanil siehe bei Marfanil
 Meta Aminobenzoesäure 117
 Metabolismus des p Aminophenylsulfonamids 100
 Methämoglobinbildung durch S A 100 171—173
 Milt pathologische Veränderungen nach S A Gabe 167
 Mißbrand 18
 Morphium Steigerung der Toxizität durch S A Gabe 162
 Morphologische Veränderungen an Bakterien durch S A Wirkung 90 96 99
 Muskulatur Einfluß der S A auf die Muskulatur 167
 Muttermilch S A Gehalt der Muttermilch 141
 Nachweis der S A 151—154
 Na Salz des Sulfathiazol 161
 Na Salz des Sulfapyridin 161
 Nebenniere S A Gehalt der Nebenniere 149—150
 Neo Pronto II siehe Pronto II lösliche
 Neo Uron = 26 27 59 60 61 70 89 148 190 193
 Nerven Einfluß der S A auf die Nerven 167 168
 Nervöse Symptome nach S A Verabreichung 158 167
 Neuritis optica 168
 Neuritis nach S A-Darreichung 158 159 164 167 168
 Niere S A Speicherung in der Niere 138 139 148—150 161 166 171
 Nierenschädigung durch S A 141 147, 161—167 176
 Nikotinsäure 113
 Nikotinureamid 97

- Staphylokokken 89 90
 Streptokokken 80 81 82 94, 98
 Tbc Bazillen 90 91
 Typhus Bazillen 89
 Herpes 184
 Herz SA Gehalt des Herzens 149 150
 Herzwasserfieber 202 203 217
 Hexamethylentetramin und SA 162
 Histologischer Nachweis der SA 154
 Hoden SA Gehalt des Hodens 149 150
 Hühnercholera 218
 Hundekrankheiten Anwendung der SA bei Hundekrankheiten 215 216
 Hydroxylamin derivative der SA 99 100
 Hyperpnoe 168
 Immunität Beeinflussung bei SA Gaben 79 98 112
 Indikationstabelle der SA 190—207
 Infektiöser Katarrh der Luftwege bei Pferden 214
 Influenzavirus 184
 Influenza der Pferde 208 212—214
 Innenkörperchen 103 171 172
 Intralumbale SA Behandlung 67 162
 Irgamid 70
 Irgafen 70 145
 Isomere des p Aminophenylsulfonamids und anderer SA Verbindungen 3 100
 Kälberkrankheiten Anwendung der SA bei Kalberkrankheiten 215
 Kammerwasser SA Gehalt des Kammerwassers 149
 Kapselbildung Beeinflussung der Bakterienkapseln durch SA 113 114
 Kapselfärbung der Pneumokokken durch Prontosil solubile 114
 Karboanhydrase siehe Carboanhydrase
 Kastrationswunden Lokalbehandlung von Kastrationswunden mit Sulfonamiden 213 218
 Katalase Beeinflussung durch SA 96 98 99
 Katzenkrankheiten Anwendung der SA bei Katzenkrankheiten 216
 Keratokonjunktivitis der Schafe 217
 Keuchhusten SA Wirkung bei exp Infektionen mit Bazillus pertussis 182
 Knochen SA Gehalt der Knochen 149 150
 Knochenmark Einfluß der SA auf das Knochenmark 167
 Kohlensäureanhydrase Beeinflussung durch SA 96 170
 Kohlensäureproduktion Beeinflussung der Kohlensäureproduktion der Bakterien durch SA 97 168 169
 Kolorimetrische SA Bestimmungen 151
 Körpertemperatur Einfluß der SA auf die Körpertemperatur 169, 169 170
 Kupplungskomponenten zur SA Bestimmung 151
 Latenzzeit 91 170
 Leber SA Speicherung in der Leber 138—140 148—150
 Leberglykogen bei SA Behandlung 169
 Leberveränderungen nach SA Gaben 160 167
 Lepra 90
 Leukozyten Bedeutung der Leukozyten bei den Heilungsvorgängen infolge SA Wirkung 34 30 93 106—111 115
 Leukozytenwerte im Blut nach SA Behandlung 107 108 171, 173
 Leukopenie 170 171 173

- Licht schutzwirkung der S A 173
 Linse S A Gehalt der Linse 142
 Liquor Übergang der S A in den Liquor 66, 67 141 142 147
 Listerella monocytogenes 182
 Lokalanästhesie Einfluß auf S A Wirkung 118 119
 Lokale Sulfonamidanzwendung in der Veterinärmedizin 220
 Lokale Anwendung der S A bei Gasödeminfektionen 43, 44 11—7 88 199
 118—220
 Lokale Anwendung der S A bei Streptokokkeninfektionen 11 12 16 218—220
 Lokale Anwendung der S A bei Staphylokokkeninfektionen 21 218—220
 Lungen S A Gehalt der Lungen 143 140
 Lungenfellkrankheit 218
 Lymphogranuloma inguinale 180 191

 Magen Wirkung der S A auf den Magen 161 162
 Magen fist. Injektion der S A im Magen fist. 143
 Magenwand S A Gehalt der Magenwand 149 150
 Maltafieber S A bei experimentellem Maltafieber 160 17
 Marfanil (= Meudin) 1 6, 24—29 III 64—67 119 141 160 164 187 196
 Marfanil B 40 51 52 53 57 84 87 88 141 196
 Marfanil Wirkung bei experimentellen Staphylokokkeninfektionen 25
 Marfanil in der Veterinär Medizin 204—206 219 220
 Marfanil Irontalbin i. u. d. r. (= M I I u. d. r.) 1 33 32—7 83—87 108 196
 204—207 218—220
 Mastitis Behandlung, der Mastitis mit S A in der Veterinär Medizin 214 215
 Maul und Klauenseuche 184
 Membrandefekte Auftreten von Membrandefekten an Bakterien durch S A.
 Einwirkung 9,
 Meningokokkeninfektionen S A Wirkung auf experimentelle Meningokokken
 Infektionen 64—67 180 193 194
 Meudin Marfanil siehe bei Marfanil
 Meta Aminobenzoesäure 117
 Meta-Isomere des p Aminophenylsulfonamids 100
 Methämoglobinbildung, durch S A 100 171—173
 Milz pathologische Veränderungen nach S A Gaben 167
 Milzbrand 180
 Morphinum Steigerung der Toxizität durch S A Gaben 167
 Morphologie Veränderungen an Bakterien durch S A Wirkung 80 96 99
 Muskulatur Einfluß der S A auf die Muskulatur 167
 Muttermilch, S A Gehalt der Muttermilch 144

 Nachweis der S A 151—154
 Na Salz des Sulfathiazol 161
 Na Salz des Sulfapyridin 161
 Nebenniere S A Gehalt der Nebenniere 149—150
 Neo Prontosil siehe Pronto il soluble
 Neo Ulron 1 6 27 59 60 f, 70 89 146 149 193
 Nerven Einfluß der S A auf die Nerven 167 168
 Nervöse Symptome nach S A-Verabreichung 158 167
 Neuritis optica 168
 Neuritis nach S A-Darreichung 158 159 161 167 168
 Niere S A Speicherung in der Niere 158 159 148—150 160 166 171
 Nierenschädigung durch S A 140 147 160—167 176.
 Nikotinsäure 163
 Nikotinsäureamid 97

- Nitrotase Beeinflussung der Nitrotase durch S.A. 96
 Novocain Beeinflussung der S.A. durch Novocain 117 119
 Novyscher Gasodembazillus 39—41, 52—56, 84 86, 87
 Opsonischer Index 108 109 180
 Orchitis und Periorchitis Behandlung der Orchitis und Periorchitis mit S.A. in der Veterinärmedizin 213
 Ortho Aminobenzoesäure 117
 Ortho Isomere des p Aminophenylsulfonamids 100
 Oxydationsprodukte der S.A. 99 100
 Ozaena 182
 Pankreas Ausscheidung der S.A. im Pankreassaft 143
 Pankreas S.A. Gehalt 149 150
 Papaverin Steigerung der Toxizität nach S.A. Gaben 167
 Para Aminobenzoesäure 82 100, 116—124, 186
 Paragonimiasis 218
 Pararäusbrand 26—37 51—57 84 196 197 218
 Paratyphus Infektionen S.A. bei experimentellen Paratyphus Infektionen 180 181
 Paratyphus Infektionen in der Veterinärmedizin 215 218
 Para Diaminodiphenylsulfon 91 102 103 162 163
 Pathologische Veränderungen nach S.A. Gaben 166—168 171
 Pasteurella avicida, Beeinflussung der Pasteurella avicida durch S.A. 97
 Peptone Beeinflussung der S.A. Wirkung durch Peptone 97, 116
 Peroxyde Beeinflussung der Peroxydase durch S.A. 99 100
 Pest, S.A. Wirkung bei experimentellen Pest-Infektionen 182
 Pferdegrippe 214
 Pferdesterbe 217
 Phagenresistenz Beeinflussung der Phagenresistenz durch S.A. 98
 Phagocytose bei S.A. Einwirkung 107—112
 Phlegmonen 12 106 218
 Petechialfieber 210
 Pigmentbildung Beeinflussung der Pigmentbildung durch S.A. 97
 Pleuraergüsse S.A. Gehalt der Pleuraergüsse 141
 Plazenta S.A. Gehalt in der Plazenta 141
 Pneumokokken Infektionen Wirkung der S.A. bei exp. Pneumokokken Infektionen 68—80 83 192—193
 Pneumoniebehandlung in der Veterinärmedizin 214 215
 Pocken Wirkung der S.A. auf Pocken 105 185
 Polytomella caeca Beeinflussung der Polytomella caeca durch S.A. 120
 Porphyrinurie nach S.A. Gaben 166
 Procaine 119
 Prolomyelitis 180
 Frontalbin P.A. 3 5 13 16—19 21—22 30—57 60 66 68 81—83 122—123 198 136—154 158—173 180—187 190 198 206—220
 Frontalbinwirkung bei der Streptokokken infizierten Maus 16 18 19 21 122—124
 Frontalbinwirkung bei experimentellen Staphylokokkeninfektionen 24
 Frontalbin in der Veterinärmedizin 206—220
 Prontosil rubrum 2 5 7 9 13 54 80 81 97—100 101—108 136 151 177 164, 180 181 186 190 191 198 200 201 207 206—220
 Prontosil solubile 3 5 9 10 24 68 80 81 105 114 198 136 151 157 158 160 162 163 164 180 181 190 191 198 206—220

- Prontosilwirkung bei der Streptokokken infizierten Maus 7-9
 beim Meerschweinchen 13
 beim Kaninchen 10 11
 beim Hund 1^o 13
 Prontosilwirkung bei experimentellen Staphylokokkeninfektionen 23 24
 Prontosil in der Veterinärmedizin 206-220
 Prophylaxerversuche bei Streptokokkeninfektionen 22
 Proteinabbauprodukte Beeinflussung der S A Wirkung durch Proteinabbauprodukte 97 116
 Proteus S.A. bei Proteus Infektionen 90 179
 Protozoen Infektionen 186
 Prostata Übertritt der S A in die Prostata 144 149 1.0
 Puerperale Infektionen beim Pferd und ihre Behandlung mit S A. 201 209
 beim Schwein 201 209
 beim Rind 201 210 219
 Pyocyaneus S.A. bei experimentellen Pyocyaneus Infektionen 179 182
 Pyrimid = Sulfapyrimidin.
- Recurrens Spirochaeten Wirkung der S.A. auf Recurrens Spirochaeten 186
 Reduktionszeit, Beeinflussung der Reduktionszeit durch S.A. 100
 Reduktion der S A. haltigen Azoverbindungen 104 105 126
 Resistenzwerden von Bakterien gegen S A. 121
 Resorption der S A. 136-151, 161 165 168 175 176
 Resorption der S A. aus Wunden 139-141
 Retentio secundinarum 204 219
 Retina S A Gehalt der Retina 142
 Rhinosklerom, Wirkung der S.A. auf Rhinosklerom 18^o
 Rickettsia ruminantium 185, 203 217
 Rinderpneumonien 204 214 215
 Rodilone 17 7^o 10^o 162, 163
 Rotating tube method III 195
 Rotlauf 218
 Rubiazol 19^o 193
 Ruhrbazillen 89 97 100
 Ruhr Infektionen S.A. bei Ruhrinfektionen 180-181 192-195 199
- S A. Bestimmungen in Harn Blut und Geweben 136-154
 S A Bestimmungen, Störungen bei S A Bestimmungen 151
 S.A. Resistenz der Bakterien 191ff
 S A. Wirkung in Gehirnwunden 112
 Schnellmethode zur Bestimmung der S A 153
 Schweiß S.A. Gehalt des Schweißes 144
 Sensibilisierungswirkung der S.A. 173.
 Sepsis 127 130 191
 Sklera, S.A. Gehalt 14^o
 Sokoduspillen 182
 Spaltung der S.A. haltigen Azoverbindungen 104 105
 Speichel Ausscheidung der S.A. im Speichel 143
 Speichelfluß nach S A Darreichung 158
 Speicherung der Sulfonamide im R.E.S. 126 132
 Speicherung der Sulfonamide in Organen 136-144 148-150
 Sperma S.A. Gehalt 144
 Spermien Einfluß der S A auf die Spermien 163 164
 Spirochaeten Wirkung der S A auf Spirochaeten 186
 Staphylokokkenwirkung der S A 23-25, 90 97 186 190-206
- D = gk und H gk Ch moths pio S A S g

- Staphylokokken, Beeinflussung der Pigmentbildung durch S A. 97
 Staphylokokken Beeinträchtigung der Fibrin lösenden Fähigkeit der Staphylokokken durch S A. 97
 Staupe 215 216
 Steinbildung im Harntraktus nach E A Gaben 166 Vgl auch Teil II 419—421
 Stoffwechselwirkung der S A. auf Bakterien 96, 97
 Streptobazillen 182
 Streptococcus pyogenes animalis 82 201 207, 208
 Streptococcus equi 82 207
 Streptococcus agalactiae 13 82 214
 Streptokokken der serol Gruppe A 13—21 81, 122, 128
 Streptokokken der serol Gruppe B 13 14, 81 208
 Streptokokken der serol Gruppe C 13, 14 82 206 211 212
 Streptokokken der serol Gruppe D 13 14
 Streptokokken der serol Gruppe G 13 14 82
 Streptokokken Hemmung und Abtötung durch S A. 80 81 82 109
 Streptokokkeninfektionen Wirkung der S A. auf exp Streptokokkeninfektionen 2 6—23 81 82 94—103 108, 122 125—132 166 190—212, 220
 Streptokokkenserum 14
 Sulfäthylthiazol 161 s auch unter Globurid.
 Sulfaguanidin 90 198
 Sulfamethylthiazol 24 41 42 63 90 161 168 180 185
 Sulfamethylthiazolwirkung bei exp Staphylokokkeninfektionen 24
 Sulfhämoglobin 172
 Sulfonamidverbindungen Variationen 4
 Sulfonamidwirkung Voraussetzung für gute Heileffekte 129 186 187
 Sulfaphenylthiazol 161 168
 Sulfapyridin 5 14 15 27 61 66 69 70 80—90 124 148 157 160, 161 162 166 179 180—187 192 208 218
 Sulfapyridinwirkung an der Streptokokken infizierten Maus 14 15 18—21
 Sulfapyridinwirkung an der Pneumokokken infizierten Maus 69ff
 Sulfapyrimidin (Pyrimal Debenal) 5 12 15 16 42, 81 84, 148 170 176 185, 186 196 207 208
 Sulfapyrimidinwirkung (Debenal Pyrimal) an der Streptokokken infizierten Maus 15 16 18 19 207
 Sulfathiazol 5 14 15 16 20 27 61 66 66 76 80 81 84—86 146 148 147 160 161 162 166 176 180—187 194 208 214—218
 Sulfathiazol in der Veterinärmedizin 202—204
 Sulfathiazolwirkung an der Streptokokken infizierten Maus 15 16 20
 Sulfathiazolwirkung bei exp Staphylokokkeninfektionen 24
 Sulfathiodiazole 42 62 80 86 89
 Sulfone 5 6 17—21 73 74 77 103 151 162 163 165 186 194 195 220
 Sulfone orale Verträglichkeit 163
 Sulfone Verträglichkeit bei parenteraler Verabreichung 163 165

 Temperatur siehe Körpertemperatur
 Temperatureinfluß auf die Wirkung der Sulfonamide 91
 Tetanus Bazillen 41 57 84
 Tybatin 5 6 17 18—21 74 77 103 122—124 151 162 165 180 186 194 207 208
 Tybatinwirkung an der Streptokokken infizierten Maus 18—21
 Toxine Beeinflussung der Toxinproduktion der Bakterien durch S A. 101 102
 Toxische Wirkungen der Sulfonamide 161—176

- Trachom 18
 Tuberkelbazillen Wirkung der Sulfonamide auf experimentelle Infektionen mit
 Tbc-Bazillen 90 91 183 184
 Tumoren nach ■ A Verabreichung 164
 Transsudate S.A Gehalt der Transsudate 141
 Trichinen S.A Wirkung auf Trichinen 182
 Trichophytie Wirkung der SA auf Trichophytie der Meerschweinchen 183
 Typhus Infektionen SA bei experimentellen Typhus Infektionen 180 181
 Ulcus molle 182
 Ultron 5 10 11 ■ 26 27 59 60 64—70 80 81 143 146 159
 160 164 168, 182 184—187 192
 Ultron C 5 11—13 27 62 63 65 66 69 82 83 143 146 163 184
 186 192 193
 Ultron in der Veterinärmedizin 202 203
 Ultronwirkung bei exp Gonokokkeninfektionen 52—63
 Urotropin und S.A 10
 Verbandstoffe imprägnierte 1° 84—87
 Verdoglobin 172
 Verdohämochromogen 177
 Verträglichkeit der verschiedenen Sulfonamid und Sulfonverbindungen
 157—165
 Veterinärmedizin SA Wirkung in der Veterinärmedizin 206—220
 Viridansstämm 12—14 8° 83
 Virulenzbeeinträchtigung der Bakterien durch S.A 102
 Virus Infektionen Wirkung der S.A. auf Virus Infektionen 184—186
 Vitamin B 169
 Vitamin H¹ 116 siehe auch unter Paraminobenzoessäure
 Vogeltuberkelbazillen 91
 Wachstum, Beeinflussung des Bakterienwachstums durch S.A 80—9°
 Wirkungsweise der Sulfonamide 80—13°
 Wunddiphtherie 90
 Wunden Erdinfektionen 51—58
 Wundinfektionen 11 1° 25 26—58 84—88 187 196 197 199 204 205 216
 219 220
 Zwerchfell SA Gehalt des Zwerchfells 149 150
 Zyanose siehe unter Cyanose

Sachverzeichnis zum klinischen Teil S 222—426

- Acetylprodukte des SP und STh 470
 Actinomyose 392—393
 Adnexitis 253—254 289—90
 Agranulocytose 241, 412 416 417
 Albucid 224 27 249 265 273 280 283—290 293—95 301 302 303 305
 31 358—360 374 377 381 383 386 400 403 410 414 415 418—422 426
 Albucid Eucerin Salbe 465 280
 Alter Bedeutung, des Alters für die Prognose der Pneumonie 319 324
 Anaerobier Infektionen 266—281
 Anämien nach SA Verabreichung 412 418
 Angina SA Behandlung der Angina 241—243 254 383 390

- Angina, postoperative 242, 389, 390
 Angina Ludovici 242
 Angina agranulocytotica 390, 417
 Anginasepsis 390
 Angina Lokalbehandlung der Angina 243, 390
 Anilinfarbstoffe 381
 Anurien 412 420
 Appendicitis S A Behandlung der Appendicitis 244, 271—272
 Argochrom 355
 Arthritis 222 256
 Arthritis gonorrhoeica 290—292
 Arzneiexantheme 414
 Arzneifieber 411
 Augenblennorrhoe 294 381 382
 Augenentzündungen skrofulöse 382
 Augenheilkunde S A Behandlung in der Augenheilkunde 331—384
 Aurodetoxin 222

 Bacterium coli 355—363
 Bakteriostatische Wirkung der S A. 224—228 vgl besonders Teil I 80—87
 " ff
 Bakterienruhr 367—370
 Bang Infektionen 364—367
 Bartflechte 379
 Bauchschüsse 274
 Bauchactinomycose 393
 Bazillus Friedländer 392
 Bazillus pyocyaneus 394
 Blasenspülung bei S A Behandlung 356
 Blasenlähmungen 414
 Blennorrhoe 294 381—382
 Blut Einwirkung der S A. auf das Blut 415
 Blutspiegel 226 ff., 323 407 ff., vgl. auch Teil I 136—154.
 Bluttransfusionen Beeinflussung von Bluttransfusionen durch S A 418
 Brandwunden 275 280 281
 Bronchiektasen 346
 Bronchopneumonie 342—346
 Brustschüsse 274

 Chinin 223 318 340
 Chinin Calcium 223 322
 Cibazol ■ Sulfathiazol
 Cibazol Salbe ■ Sulfathiazol
 Chinfortan 319 343 346
 Cholangitis 360—363
 Cholecystitis 363
 Coli Infektionen 355—364
 Coli Bazillen in den Harnwegen 355—361
 Coli Sepsis 358
 Colitis 399
 Conjunktivitis 381 413 414 418
 Cyanose Bekämpfung der Cyanose durch Methylenblau Injektionen 412
 414 415
 Cytotropin 355

Cystitis 356, 357 360
 Cystopyelitis 355—361

Dagénan siehe Sulfapyridin

Dakryocystitis 381

Dammrisse lokale Anwendung der S.A. bei Dammrissen 253 281

Debenal siehe Sulfapyrimidin

Desoxytyl 338

Depressionen nach S.A. Verabreichung 413

Dermoseptazine 374

Dermatologie, S.A. in der Dermatologie 376—381

Detoxin in Kombination mit Prontosil 251 366

Diät bei Infektionen der Harnwege 356

Diazoreaktion Vertäufung einer positiven Diazoreaktion während S.A.-Behandlung 421

Diphtherie Bazillenträger 391

Diphtherie 390 391

Diplococcus crassus 404

Diplococcus flavus 404

Diplobazillus Morax Axenfeld 381

Diplococcenconjunctivis 381

Diplococcen Infektionen 263—350

Disseptal B siehe Neo Ulron

Dosierung der S.A. 224—228, siehe auch Teil I 190—199

Drug fever 411 412

E-Ruhr 367—369

Ekthyma 377ff

Ekzeme 378ff

Eleudron, siehe Sulfathiazol

Eleudron-Salbe siehe Sulfathiazol

Eleudron bei Erysipel siehe Sulfathiazol

Empyem 243 244 318 326 329 340

Empyema cere sitatis 393

Endocarditis lenta 245—247

Enterococci 350 362 394

Enterococcen Infektionen der Harnwege 359

Epidermophytie 379—380

Epididymitis 287, 289

Erbrechen nach S.A. Verabreichung 324 325 337 338 409—412

Erfrierungen 280

Erysipel 230—239

Erysipel Antitoxin 232

Erysipel bullöses 236

Erysipel des Säuglings 238

Erysipel Lokalbehandlung 233

Erysipel Rezidive 231 236

Erysipel-Statistiken 232—234

Erysipeloid 398

Erythema exsudativum multiforme 380

Erythema nodosum 380 414

Erytheme nach S.A. Verabreichung 414

Eubasin siehe S.P.

Euvernil 225 227 360

- Angina, postoperative 242, 389 390
 Angina Ludovici 242
 Angina agranulocytotica 390, 417
 Anginasepsis 390
 Angina Lokalbehandlung der Angina 243, 390
 Anilinfarbstoffe 381
 Anurien 412 420
 Appendicitis S A Behandlung der Appendicitis 244, 271—272
 Argochrom 355
 Arthritis 229 256
 Arthritis gonorrhoeica 290—292
 Arzneiexantheme 414
 Arzneifieber 411
 Augenblennorrhoe 294 381 382
 Augenentzündungen skrofulöse 382
 Augenheilkunde S A Behandlung in der Augenheilkunde 381—384
 Aurodetoxin 222

 Bacterium coli 355—363
 Bakteriostatische Wirkung der S A 224—228 vgl besonders Teil I 80—87
 » ff
 Bakterienruhr 367—370
 Bang Infektionen 364—367
 Bartflechte 879
 Bauchschüsse 274
 Bauchactinomycose 393
 Bazillus Friedländer 392
 Bazillus pyocyaneus 394
 Blasenspülung bei S A Behandlung 356
 Blasenlähmungen 414
 Blennorrhoe 294 381—382
 Blut Einwirkung der S A auf das Blut 415
 Blutspiegel 226 ff 323 407 ff vgl auch Teil I 136—154
 Bluttransfusionen Beeinflussung von Bluttransfusionen durch S A 418
 Brandwunden 275 280 281
 Bronchiektasen 346
 Bronchopneumonie 342—346
 Brustschüsse 274

 Chinin 228 318 340
 Chinin Calcium 223 322
 Cibazol = Sulfathiazol
 Cibazol Salbe = Sulfathiazol
 Chinfortan 319 345 346
 Cholangitis 360—363
 Cholecystitis 363
 Coli Infektionen 355—364
 Coli Bazillen in den Harnwegen 355—361
 Coli Sepsis 358
 Colitis 399
 Conjunktivitis 381 413 414, 418
 Cyanose Bekämpfung der Cyanose durch Methylenblau Injektionen 412
 414 415
 Cvlotropin 355

- Herpes zoster 400
 Hirnabszesse siehe Gehirnbrabszesse
 Hodgkinsche Krankheit 399
 Höhenfestigkeit von Fliegern Beeinflussung der Höhenfestigkeit von Fliegern durch S.A. 415 416
 Hornhautgeschwüre 381
 Icterus 338 412 413 419
 Imprägnierte Verbandstoffe 227 228
 Infektarthritiden 236
 Influenza Bazillen Meningitis 40—404
 Influenza 401 402 403
 Influenza Bazillen 40 u ff
 Inhalationen von S.A. bei Erkrankungen der Luftwege 346
 Impetigo 279 ff 377 ff
 Immunisierungsvorgänge Beeinflussung der Immunisierungsvorgänge durch S.A. 331 336
 Intraarterielle S.A. Anwendung 307
 Intralumbale Injektionen von S.A. 273 274 301 308 386 414
 Intrapleurale S.A. Anwendung 297 243
 Irgafen 22, 243 390
 Irgamid 25
 Iritis 294 304 381 382
 Juvenilarisunterbindung nach Angina 241 390
 Keratokonjunktivitis 381
 Keuchhusten 234 345 393
 Kiefernhöhleperforation 390
 Koch Weeks Bazillen 381
 Kolitus siehe unter Colitis
 Konjunktivitis, siehe Conjunctivitis
 Kruppöse Pneumonie 317—341
 Lappenpneumonie 317—341
 Leberfunktionsprüfung bei S.A.-Gaben 363 419
 Leberschädigung 419
 Lentasepsis 243
 Leukopenie 419 416 418
 Leukopenie bei Pneumonien 33, 339
 Lippenfurunkel 239 260
 Lobäre Pneumonie 319—341
 Lobuläre Pneumonie 343—346
 Lokalbehandlung der Angina mit S.A. 343 390
 Lokalbehandlung des Erysipels 233
 Lokalbehandlung bei Osteomyelitis 261
 Lokalbehandlung bei septischem Abort 233
 Lokalbehandlung mit Prontosil 227 264 263 276—280 377 ff
 Lokale Behandlung von tuberkulösen Fisteln 394
 Lokale S.A. Anwendung bei Harnwegsinfektionen 339
 Lokale S.A. Anwendung bei Wundinfektionen usw. 277 349 267 ff 376—381
 Lues Seroreaktion, Beeinflussung der Lues Seroreaktion durch S.A. 295 401
 Lumbal in Kombination mit S.A. 43
 Lungenabszesse Auftreten nach S.P. Behandlung 333
 Lungenabszesse Behandlung 346

- Exantheme nach S A Verabreichung 412 414
 Enterococcen Infektionen der Gallenwege 362
 Fieberbehandlung in Kombination mit Sulfonamiden 246 296—297, 402
 Fieber senkende Wirkung des Sulfapyridin 403
 Fleckfieber 401
 Flexner Puhr 367—369
 Fokale Infektionen 204
 Formaldehyd abspaltende Heilmittel 305
 Frakturbehandlung 266—280
 Friedländer Bazillen 392
 Friedländer Pneumonie 331
 Fruchtschädigung durch S A 421—423
 Fünftagefieber 401
 Furunkulose 259 260 264 278 279 376 ff
 Gallenwegsinfektionen 361—364
 Gangränisierendes Erysipel 232 ff
 Gasödeminfektionen 266—280 426
 Gegenindikationen bei S A Behandlung 423
 Gehirnabszeß 278 386—389
 Gehirnverletzungen 274 277
 Gelenkrheumatismus 222 250, 256, 291
 Gelbfärbung der Haut nach Protosil Behandlung 419
 Gesichtserysipel 281 ff
 Glycerin Anreibungen von Sulfonamiden 377
 Globucid 224 227 260 268 269, 273 301 322 329 340 341 367, 380 380,
 410 426
 Glomerulonephritis 207 397
 Goldbehandlung 222
 Gombardol 220
 Gonokokken 288—298
 Gonokokkenendocarditis 292—293
 Gonokokken Meningitis 293
 Gonokokkensepsis 292
 Gonokokkenperitonitis 294
 Gonokokkenconjunctivitis 294
 Gonorrhoe 283—298 426
 Gono Latren 288
 Graviditätspyelitis 307 358
 Gravidität S A Behandlung während der Gravidität 307 308 423
 Grippe 401 402
 Grippe Pneumonie 342
 Hals Nasen Ohrenheilkunde S A in der Hals Nasen Ohrenheilkunde
 384—391
 Hämaturie 340 410 420
 Harnsteine 420 421
 Harnwege Infektionen der Harnwege 300—361 426
 Hautausschläge nach S A Verabreichung 414
 Hautnekrosen nach S P Injektionen 415
 Heinzsche Körperchen 415
 Heparin in Kombination mit Sulfonamiden 240 246
 Herdinfekte 201 204
 Hernienoperation 277

- Nervensystem Beeinflussung des Nervensystems durch S.A. 418
 Neuritis 263 295 412 413
 Neuromyelitis 413
 Nierenschädigung durch S.A. 419—421

 Oberlippenfurunkel 259—260
 Olobinthin 296, 297
 Omnadin und S.A. 291 403
 Ophthalmoblepharorrhoe 294 381 382
 Optochin 223 381
 Orchitis 289 394 395
 Orientbeule 401
 Örtliche S.A. Anwendung 264—281 376—380
 Osteomyelitis 244 266 261 271 276—279
 Otitis externa 379 389
 Otitis media 387—390 397
 Ozaena 390

 Panaritien 264 268 280
 Para-Aminobenzoesäure 409 siehe auch Teil I 116—124
 Paratyphus A 372
 Paratyphus B 370—373
 Parotitis epidemica 395
 Pemphigus 377ff
 Pemphigus vulgaris 379
 Pemphigus neonatorum 378ff
 Peritonitis 244 250 271 272 290
 Peritoniteller Abszeß S.A. Behandlung bei peritonitellem Abszeß 240 241
 Peritonitäre Thrombophlebitis 240 390
 Peroneus Lähmung 413 414
 Pest 394 395
 Pfeiffersche Bazillen 402
 Pfeiffersches Drüsenfieber 243 390 396
 Phlegmonen 266 267 271—280
 Phlyktänen 381—382
 Phosphor Brandwunden 280—281
 pH Werte von S.A. Lösungen 276—277
 Pirquet'sche Hautreaktion Beeinflussung der Pirquet'schen Hautreaktion durch S.A. 421
 Plaut Vincent-Angina 242
 Pleuraempyem Behandlung des Pleuraempyems mit Protosol 243 327—330 340 341
 Pleuritis 243 327
 Pneumokokken Meningitis 349—353
 Pneumokokken Peritonitis 353 354
 Pneumokokken Prognose bei positiver Blutkultur 317 325 376 350
 Pneumokokken Typen Häufigkeit der Pneumokokken Typen bei lobären Pneumonien 317 321
 Pneumokokken Sepsis 353
 Pneumokokkus mucosus 317 386, 388
 Pneumonie Bedeutung des Behandlungsbeginnes für die Prognose der Pneumonie 324
 Pneumonie Beeinflussung der Immunisierungsvorgänge bei S.A. Verabreichung 336

- Lungen Actinomykose 393
 Lupus Erysipel 293
 Lupus erythematodes 380
 Lymphogranuloma inguinale 375 376
 Lymphogranulomatose 399

 M & B 693 siehe Sulfapyridin
 Malaria Beeinflussung der Malaria durch SA 404
 Maltafieber 364
 Mamillenrhagaden 281
 Mancitrop 356
 Mandelat 356
 Mandelsäure 356 360
 Marfanil B 224, 275, 377 378
 Marfanil (= Mesudin) 224, 244, 245, 266—271, 277—278
 Marfanil Prontalbin Puder 227 253 260—262 269 271, 272—280 312 315,
 377, 380 389—391 426
 Masern 254 395
 Masern Pneumonie 344 345
 Mastdarmblähmung 414
 Mastitis 271 281
 Mastoiditis 386—390
 Maul u. Klauenseuche beim Menschen 401
 Melkerknoten 400
 Meningitis durch Influenza Bazillen 403 403
 Meningitis epidemica 298—314 426
 Meningitis otogene 384—387
 Meningitis rhinogene 385—387
 Meningitis traumatische 273
 Meningokokken Allgemeineinfektion 313 314
 Meningokokken Nachweis v. Meningokokken im Liquor bei SA Behandig
 309
 Methämoglobin 415
 Methylenblau Injektionen bei Cyanose 415
 Metritis 281
 Milzbrand 394
 Mucosus Meningitis 386
 Mucosus Otitis 388
 Mucosus Pneumonie 386
 Mumps 390
 Muskelschädigungen nach SP Injektionen 415
 Muttermilch, SA Gehalt 422
 Mycosen 378ff
 Myopie transitorische 418

 Nabelerysipel 238—239
 Nackenkarbunkel 264
 Na Sahcylat in Kombination mit SA 206
 Nasenfurunkel 209 260
 Nebenwirkungen der SA beim Menschen 408—423
 Neo Salvarsan 305 356
 Neotropin 355
 Neo Uliron 224, 261 283—389 426

- Rectale Verabreichung der S.A. 236, 3. 410
 Reichsstatistiken über puerperale Infektionen 2. 4
 Rheumatismus 2. 2. 6
 Röntgenbestrahlung d. Frysipels im Vergleich z. Sulfonamid-Behandlung 2. 2
 Röteln 396
 Rotz 399
 Ruhr 367

 Salben mit Sulfonamiden 376—384 399
 Salmonella-Infektionen 370—372 404
 Salol 3. 3
 Salvarsan und Sulfonamide 298
 Salzsäuregaben bei Frontoal-Verabreichung 238—239
 Säuglinge: Beeinflussung der Säuglinge durch Sulfonamid-Behandlung der Mutter 422
 Säuglingserysipiel 238—239
 Scabies 376 ff
 Schädelverletzungen 273 274 277
 Scharlach 396—398
 Schaukeldiät 3. 6
 Schüttelmixturen 376 ff
 Schweißdrüsenabszesse 264 377—379
 Schweinerotlauf des Menschen 399
 Sehnenverletzungen 261
 Septikämie: S.A. Behandlung der Septikämie 240
 Septischer Abort 240—254 268
 Septurit 360
 Shiga-Kruse-Ruhr 367 ff
 Skrofulöse Augenentzündungen 382
 Solvochin Calcium 2. 3 340
 Sonne-Ruhr 367 ff
 Spermienschädigung durch Sulfonamide 471
 Spermiogenese: Beeinflussung der Spermiogenese durch Sulfonamide 296
 Staphylokokken-Endocarditis 263
 Staphylokokken in den Harnwegen 3. 6 3. 9
 Staphylokokken-Infektionen 259—263 426
 Staphylokokken-Meningitis 264 273
 Staphylokokken-Sepsis 267—268
 Steine in den Harnwegen 3. 6
 Stoßtherapie 283
 Streptamid 402
 Streptobazillen 373—375
 Streptococcus mucosus siehe Pneumococcus mucosus
 Streptococcus viridans 245—248
 Streptokokken anaerobe 244
 Streptokokken-Meningitis: S.A. Behandlung bei 248 384—385
 Streptokokken-Peritonitis: S.A. Behandlung bei 244 2. 0
 Streptokokken-Pneumonie 243
 Streptokokken-Sepsis 240 242 246 247 4. 5 426
 Streptokokken in den Harnwegen 356 3. 9
 Sufortan-Streupuder 272
 Sulfaguanidin 295 369 399
 Sulfamethylthiazol 267 268 398 408

- Pneumonie Friedländerbazillen 339
 Pneumonie lobäre 317—341
 Pneumonie lobuläre 342—346
 Pneumonie postoperativ Behandlung der postoperativen Pneumonie mit S A 341
 Pneumonie Serumbehandlung 317, 318 321, 341
 Pneumonie Todesursachen bei Pneumonie unter S A Behandlung 333 334
 Pocken 400
 Polyomyelitis 398
 Prontalbin (= Prontosil album Sulfanilamid u a p Aminophenylsulfonamid vgl auch S 3 und S 5) 224 232 241, 244 245, 247, 248, 255, 261, 266 268 275 277, 299—301 303 307 311 314 320 365 367, 373 374 376, 382 383 385, 388 389 393 395—398 402, 408—416
 Prontosil 223 224 231—241 244 248—256 260 264 266 267, 269 278 274 295 299 300 303 320 346 356 357 361—367 370 371 373 375 376 378 380—382 383 385 387 398 394—403 408 410 411 414—416 417—418
 Prontosil Alkohol Azeton Lösung 227 264 267, 377 380 400
 Prontosil bei Angina 241—242
 Prontosil bei Appendicitis 244
 Prontosil bei Erysipel 229—235
 Prontosil in Kombination mit Pyramidon 206
 Prontosil bei Osteomyelitis 260 261
 Prontosil bei Puerperalfieber 249—254
 Prontosil bei Streptokokken Meningitis 248
 Prontosil Milchzuckerreibung 264 267, 376 377
 Prontosil Puder 227
 Prontosil rubrum oder Prontosilflavum (gewöhnlich nur als Prontosil bezeichnet) s unter Prontosil
 Prontosil Salbe 227, 264
 Prontosil solubile 224 226 241 243 244 248 256 267 274 294 299 301 354 357 361 365 366 371 376 382—386 393 395 414 417 418
 Prophylaxe mit Prontosil und anderen S A 237 249 251 290 310 387 397 398
 Prostatahypertrophie 360
 Prostatitis 241 284 287 289 359 360
 Proteus Bazillen in den Harnwegen 356 359
 Provokationsmethoden bei Gonorrhoe 296—297
 Psittakose 401
 Puerperale Infektionen Behandlung von puerperalen Infektionen mit S A 249—254 268
 Pyämie 250
 Pyelitis 356 357 360
 Pyelonephritis 359
 Pyocyaneus Bazillen in den Harnwegen 356 394
 Pyodermien 264 279 376ff
 Pyodermien der Kopfhaut 376 378ff
 Pyridium 355
 Pyrifer 289 296
 Pyrimal siehe Sulfapyrimidin
 Pyurie 356 358 359 360 361
 Rabies 399
 Radiumbestrahlung in Kombination mit Sulfonamid Anwendung bei verfallenen Tumoren 281

BEITRÄGE ZUR ARZNEIMITTELTHERAPIE

Herausgegeben von Prof Dr Ludwig Lendle und Prof Dr Rudolf Schoen
BAND I—V

Chemotherapie bakterieller Infektionen

Von Prof Dr Gerhard Domagk und Prof Dr Carl Hegler

3. Auflage 1944 X 327 Seiten Kart. RM 14.—

Zeitschrift für Klinische Medizin — Die Einführung der Sulfanilamide hat zweifellos die größte therapeutische Errungenschaft der letzten Zeit. Die experimentellen und klinischen Erfahrungen werden in diesem Standardbuch für den medizinischen Forscher und praktischen Arzt gleichwertig von berufenen Stellen einmalig zusammengefasst. *G. Sicker H. Mößler*

Hormontherapie

Von Prof Dr Arnold Loeser und Dozent Dr Hellmut Marx

2. Auflage 1944 XI 131 Seiten Kart. RM 7.—

Endokrinologische Zeitschrift 1943 Nr. 36. Die Hormone werden im Hinblick auf ihre Tätigkeit im Leben des Organismus (Stoffwechsel, Wachstum, Kreislauf, Fortpflanzung) betrachtet und ihr wichtigste pharmakologische, chemische und toxische Eigenschaften besprochen. Die Klinik der Hormontherapie nach chemischen Gruppen geordnet. Ein besonderer Abschnitt über die klinische Form der Möglichkeit einer vollständigen Behandlung der großen Bedeutung der Hormontherapie dürfte diesem wertvollen Buch große Interesse entgegengebracht werden.

Die Chemotherapie der Malaria

Von Prof Dr Walter Kikuth und Prof Dr Walter Menck

2. Auflage 1944 VIII 135 Seiten Kart. RM 9.60

Deutsche Medizinische Zeitschrift 1943 Nr. 36. Die Vervollkommenung der Chemotherapie ist ein insigartiger Erfolg, der zu einem großen Teil auf die deutsche Forschung zurückzuführen ist. Das Buch über die Malaria-Wirkung, das die wichtigsten Ergebnisse der Behandlung und Vorbeugung der Malaria zusammenfasst, wird als ein vortreffliches Darstellungswerk angesehen.

Pharmakologische Grundlagen der Behandlung von Wurmkrankheiten

Von Prof Dr Hans Adolf Oelkers

2. Auflage 1944 VIII 166 Seiten Kart. RM 9.60

Therapeutische Umschau 1943 Nr. 7/8. Die vortreffliche Darstellung der pharmakologischen Grundlagen der Wurmkrankheiten ist ein wertvolles Buch für den Arzt und den Forscher. Die Eigenschaften der verschiedenen Wurmkurmittel werden hier in einer übersichtlichen und verständlichen Weise dargestellt.

Die Eisentherapie und ihre Grundlagen

Von Prof Dr Ludwig Heilmeyer

2. Auflage 1944 XI 126 Seiten Mit 49 Abbildungen u. 1 Tafel Kart. RM 9.60

Die Darstellung der Eisentherapie zeigt nicht nur die Wirkmechanismen der verschiedenen Eisentherapieformen, sondern auch die klinischen Indikationen und Kontraindikationen. Die Wirkungsergebnisse der Eisentherapie werden in einer übersichtlichen und verständlichen Weise dargestellt.

VERLAG S. HIRZEL LEIPZIG C 1

- Nachtrag zu Kapitel IV

Auch bei Infektionen mit dem *Bazillus odematis sporogenes* Sor delh, den Zeißler neuerdings in erdverschmutzten Muskelwunden von Verwundeten mehrfach nachwies, erwiesen sich Marfanil und Marfanil B wirksam, ähnlich wie es in den Versuchen Kapitel IV S 51—57 für die anderen, für den Menschen pathogenen Gasödem bazillen dargelegt ist. Die Schlußfolgerungen, die sich aus diesen Versuchen für die Prophylaxe und Therapie der Gasödeminfektionen des Menschen ergeben, gelten also auch für diesen Keim.

Lehrbuch der Pharmakologie

Von Prof E Poullsson · Neubearbeitet von Prof Dr G Liljestrand, Stockholm

14 Auflage 1944

XII 656 Seiten mit 48 Figuren Gr 8° Gebunden RM 16 50

Deutsches Archiv für Klinische Medizin Poullssons Lehrbuch bedarf keiner Empfehlung mehr. Die Verteilung zwischen Theorie und Praxis ist gut gegeneinander abgewogen. Einer hinreichend ausführlichen Schilderung unserer Kenntnisse von den pharmakologischen Wirkungen der einzelnen Substanzen folgt in jedem Kapitel eine kritische Besprechung der therapeutischen Anwendung und der Leistungsfähigkeit der Mittel. Auch die Nebenwirkungen der Arzneimittel und die wichtigsten toxikologischen Fragen finden ihre Darstellung. Den Abschluß jedes Kapitels bildet eine Zusammenstellung der in Frage kommenden Präparate und Dosen.

Münchener Medizinische Wochenschrift Das Poullssonsche Lehrbuch ist wie kein anderes geeignet dem Studenten und dem praktischen Arzt als Führer und Berater in den so wesentlichen Fragen der Arzneimittelanwendung zu dienen.

Arzneiverordnungen Ratschläge für Studenten und Ärzte

Überarbeitete und erweiterte Ausgabe 1944 im Druck

Im Einvernehmen mit der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin herausgegeben von
A v Domarus W Heubner A Krautwald Etwa 272 Seiten, Kart RM 2 50

Deutsches Archiv für Klinische Medizin Das Buch gibt auf jede Frage die man an ein solches Kompendium stellen kann Antwort: chemische Zusammensetzung, Indikation, Dosierung, Applikationsform.
J Jacobi Hamburg

Zeitschrift für das gesamte ärztliche Praktikum Das bekannte, verbreitete und äußerst preiswerte Büchlein entspricht durch seine unbedingte Zuverlässigkeit und verantwortungsbewusste Sachlichkeit wie kein anderes Arzneitaschenbuch einem allgemeinen Bedürfnis der Ärzteschaft nach ernsthafter Beratung in theoretischer, praktischer und wirtschaftlicher Hinsicht.
H Reimann Gießen

Therapie der Infektionen des Menschen durch Würmer in Mitteleuropa

Von Prof Dr R. Wigand

2. Auflage 1944 VIII 152 Seiten Kart. RM 9.—

Wiener Klinische Wochenschrift, 1943 Nr 33/34 Das Buch füllt eine merkbare Lücke in der deutschen medizinischen Literatur aus. Die Behandlung der Wurmkrankheiten stellt bei vielen Ärzten ein Stiefkind dar. Die Wichtigkeit des Bekämpfung durch den Einsatz unserer Wehrmacht an den verschiedensten Fronten und auch die ökonomischen Vorteile besonders unterstrichen. Die Darstellung der Therapie gibt auch dem Laien die Möglichkeit über die Diagnose und kann jedem Arzt zum Studium wärmstens empfohlen werden.
E. Ritz

